

postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XXI | červen 2023

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

ČLENOVÉ

Prof. 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 Viklický, 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 Biologická léčba u systémových amyloidóz

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

NÁZOR HOSTA

9 Long covid a postižení ledvin

MUDr. Ivan Zahrádka

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

12 Těžký průběh ADPKD u rodičů asociuje s hypertenzí u dětí

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

14 Anifrolumab – inhibice účinků interferonu a jako nová možnost léčby systémového lupus erythematoses a (potenciálně) i lupusové nefritidy

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

17 Přístrojová perfuze a terapeutická hypotermie ke zlepšení funkce ledvinového štěpu od zemřelého dárce

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

19 Nová doporučení EULAR pro léčbu ANCA asociované vaskulitidy

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

22 Jsou kalcimimetika zaměnitelná?

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

24 Příklad mladého muže s parainfekční glomerulonefritidou při streptokokové infekci

MUDr. Natálie Sofie Fenclová; doc. MUDr. Jan Mareš, 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.

Biologická léčba u systémových amyloidóz

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Nemocných se systémovými formami amyloidóz v posledních letech přibývá, což je dáno jednak lepší diagnostikou onemocnění, jednak také stárnutím populace (některé formy amyloidóz se vyskytují především ve starším věku). V tomto přehledovém článku se zaměříme na jejich léčbu zejména novějšími a biologickými léky.

KLÍČOVÁ SLOVA: AA amyloidóza - AL amyloidóza - ATTR amyloidóza - daratumumab - tafamidis - tocilizumab - venetoclax

Léčba AL amyloidózy

Systémová amyloidóza způsobená ukládáním lehkých řetězců (AL amyloidóza) kappa či lambda je nejčastějším typem ze všech systémových amyloidóz. Výskyt AL amyloidózy se zvyšuje s věkem, kdy u starších jedinců detekujeme zvýšený výskyt monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) i mnohočetného myelomu (MM) a produkované lehké řetězce (LC) mají větší amyloidogenní potenciál. Onemocnění se vyznačuje pozvolnou monoklonální proliferací plazmocytů v kostní dřeni provázenou tkáňovou depozicí bílkovinného nerozpustného fibrilárního materiálu, tj. amyloidu, jehož prekursorem jsou právě LC. Častěji se ve tkáních deponuje LC lambda (tříkrát častěji) nežli kappa, nezřídka tvoří fibrilární precursor jen jejich fragmenty. Tyto cirkulující prekursorů můžeme prokázat v séru a/nebo v moči postižených jedinců. Vysoká tkáňová toxicita amyloidogenních LC vede zejména v případě poškození srdce či ledvin k významnému zvýšení morbidity a mortality nemocných.¹ Základem léčby je dosažení co nejlepší hematologické odpovědi (kompletní odpovědi [CR] či velmi dobré parciální odpovědi [VGPR]), ideálně eliminace klonu plazmatických buněk s vymizením produkce LC; jedině tak lze zajistit i následnou orgánovou odpověď a případnou regresi či vymizení amyloidových depozit. Léčba musí být včasná a často i dlouhodobá, jelikož riziko rekurence není malé. Kromě zajištění eliminace klonu se ale v současnosti otevírá i možnost rychlejšího odbourávání již vzniklých amyloidových depozit pomocí nových molekul, které interagují s amyloidovými fibrilami. Kombinace obou těchto léčebných strategií může snížit vysokou mortalitu nemoc-

ných se závažnějším orgánovým poškozením, a to zejména v průběhu prvních 12 měsíců léčby.

Zlatým standardem léčby až do roku 2020 byly dvoj- či trojkombinace léků založené na proteazomových inhibitech (PI) spolu s alkylačním cytostatikem a/nebo kortikoidy. K těm nejčastěji používaným léčebným režimům patřily kombinace: cyklofosfamid-bortezomib-dexametazon (CyBorD), bortezomib-melfalan-dexametazon (BMDex), bortezomib-thalidomid-dexametazon (BTD), ve druhé linii pak karfilzomib-dexametazon či ixazomib-dexametazon. U relabujících forem onemocnění se většinou volily režimy obsahující imunomodulační látky, jako například lenalidomid či pomalidomid v kombinaci s dexametazonem (s cyklofosfamidem nebo bez něj).^{2,3}

V roce 2021 byla publikována velká randomizovaná studie s daratumumabem, která ukázala významný potenciál této biologické léčby.⁴ Čtyřkombinace daratumumab + cyklofosfamid-bortezomib-dexametazon (Dara + CyBorD) je také první a jedinou léčebnou kombinací, která byla americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Agency, FDA) v roce 2021 schválena jako první linie terapie u nemocných s AL amyloidózou.

Daratumumab

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu IgG_{1k} proti antigenu CD38, který je univerzálně exprimován na plazmablastech a plazmocitech. Výše zmíněná studie s daratumumabem byla nazvána ANDROMEDA a stala se milníkem v terapii nemocných s nově zjištěnou AL amyloidózou; jednalo se o randomizovanou klinickou studii

fáze 3, která porovnávala subkutánní daratumumab spolu s CyBorD proti CyBorD. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou AL amyloidózou stadia I–IIIa, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1. U nemocných ve zkušebním rameni bylo indikováno podání šesti cyklů Dara + CyBorD s následnou monoterapií daratumumabem do doby progrese, intolerance či celkové délky 24 měsíců; nemocní v rameni s CyBorD dostali celkem šest cyklů této léčby. Celkem bylo zařazeno 388 pacientů s mediánem sledování 11,4 měsíce. Celková léčebná odpověď byla 91,8 % v rameni s Dara + CyBorD oproti 76,7 % v rameni kontrolním, přičemž míra VGPR/CR byla 78,5 % vs. 49,2 % (četnost samotné CR činila 53,3 % vs. 18,1 %). Srdeční a renální odpověď byla registrována u 41,5 % vs. 22,2 %, resp. 53 % vs. 23,9 %. Nemocní v rameni s Dara + CyBorD měli nižší riziko fatálního selhání orgánů, hematologické progrese či úmrtí (poměr rizik [HR] 0,58; 95% CI 0,36–0,93; $p = 0,02$). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 a 4 ve zkušebním rameni byly lymfopenie (13 %), pneumonie (7,8 %), srdeční selhání (6,2 %) a průjem (5,7 %).^{4,5} Na podkladě výsledků této studie je režim Dara + CyBorD indikován jako terapie první linie pro nemocné s nově diagnostikovanou AL amyloidózou. V případě nemocných s relabující/refrakterní AL amyloidózou byla rovněž publikována řada prací dokazujících efekt daratumumabu v monoterapii či kombinační léčbě.^{6–9}

Isatuximab

Isatuximab je chimérická IgG₁ monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou váže stejně jako daratumumab na antigen CD38, ale na jiný epitop, takže vazebné místo není stejné. Data z klinické studie fáze II, publikovaná zatím jenom jako abstrakt, ukazují na jeho slibný efekt u již předléčených nemocných. Aktuálně běží studie s isatuximabem u vysoce rizikových dosud neléčených nemocných s AL amyloidózou.¹⁰

Elotuzumab

Elotuzumab je humanizovaná protilátka typu IgG_{1k} cílená proti SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule family member F7), který je exprimován nejen na plazmocyttech, ale také na některých lymfocytech (NK buňky, NK-T nebo CD8⁺ T-lymfocyty). Elotuzumab prokázal účinnost v léčbě MM, proto se logicky zvažuje i jeho potenciál v léčbě AL amyloidózy. Tento přípravek ale nevykazuje klinický efekt v monoterapii, podává se v kombinaci s imunomodulačními přípravky (lenalidomid, pomalidomid), jejichž efekt zvyšuje. Data o jeho účinku u AL amyloidózy pocházejí jen z kazuistických sdělení.¹⁶ Nyní probíhá klinická studie fáze II s elotuzumabem v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem jako druhá linie léčby u nemocných s AL amyloidózou.

Další molekuly v klinických studiích či ve vývoji

Venetoclax je perorální inhibitor BCL-2 indukující apoptózu nádorových buněk a je užíván v léčbě nemocných

s chronickou lymfocytární leukemií a non-Hodgkinovými lymfomy. Je známo, že až 50 % nemocných s AL amyloidózou je nositeli t(11;14), a současně máme důkazy pro to, že tito nemocní hůře reagují na léčbu bortezomibem. Proto je venetoclax využíván v léčbě nemocných s AL amyloidózou s přítomnou t(11;14). Sidiqi a spol. hodnotili efekt venetoclaxu v monoterapii či kombinaci s dexametazonem a ev. bortezomibem u 11 nemocných s relabující/refrakterní amyloidózou. U osmi nemocných bylo možno hodnotit efekt terapie, přičemž čtyři nemocní dosáhli CR, tři nemocní VGPR a jeden nemocný na terapii neodpověděl. Míra léčebné odpovědi byla tedy 88 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby byly dyspepsie.¹¹ V další, větší retrospektivní studii bylo hodnoceno 43 nemocných s refrakterní/relabující AL amyloidózou léčených režimy s venetoclaxem. V souboru bylo 31 nemocných nositeli t(11;14), u 11 naopak translokace prokázána nebyla. Pacienti s t(11;14) měli vyšší míru celkové léčebné odpovědi (81 % vs. 40 %) i vyšší míru odpovědi VGPR/CR (78 % vs. 30 %). Mediánu přežití nebylo u pacientů s t(11;14) dosaženo oproti mediánu 6,7 měsíce ve druhé skupině. Organová léčebná odpověď byla zaznamenána v 38 %, zejména u nemocných s t(11;14). Nežádoucí účinky léčby stupně 3 a vyššího byly zaznamenány u 19 % pacientů, přičemž u 7 % pacientů se jednalo o infekční komplikace.¹² Efekt venetoclaxu u nemocných s relapsem AL amyloidózy a t(11;14) byl potvrzen i jinými pracemi.

Mezi další slibné molekuly patří i humanizovaná myší monoklonální protilátka typu 2A4 (původně označovaná jako NEOD001, nyní **birtamimab**), která se cíleně váže na kryptický epitop amyloidových AL fibril, který se odhaluje v špatně prostorově uspořádaných či agregovaných volných lehkých řetězců (FLC). Po vazbě s birtamimabem jsou jak solubilní, tak nesolubilní agregáty FLC následně odstraňovány fagocytózou. Iniciální studie fáze I/II zahrnující 69 nemocných s relapsem AL amyloidózy hovořila o organové odpovědi u 60 % nemocných.¹³ Nicméně studie fáze III s názvem VITAL srovnávající efekt birtamimabu vs. placebo spolu se standardní léčbou byla na jaře roku 2018 zastavena pro neúčinnost. Následně proběhla *post hoc* analýza dat ze studie a ukázalo se, že z léčby profitovali jedinci s klasifikací Mayo Clinic IV (tedy pacienti velmi riziková s dominantně srdečním postižením)¹⁴ a právě na ně se zaměřuje i nová, aktuálně probíhající studie.

Další zkoušenou protilátkou je **CAEL-101**, chimérická protilátka IgG₁ reagující s chybně prostorově uspořádanými AL fibrilami, kdy po vazbě CAEL-101 na fibrilu dojde k usnadnění opsonizace a proteolýzy vzniklé fibrily. Iniciální studie fáze Ia/b zahrnovala 27 nemocných s perzistujícím organovým postižením a léčebné schéma obsahovalo čtyři aplikace protilátky v týdenních intervalech. Organová léčebná odpověď byla zaznamenána u 63 % nemocných, zejména u těch se srdečním postižením.¹⁵ Studie fáze II hodnotící bezpečnost a toleranci CAEL-101 byla v kombinaci s režimem CyBorD u 13 nemocných s posti-

žením srdce a ledvin. Studie prokázala dobrou toleranci terapie, u hodnotitelné kohorty nemocných i orgánovou léčebnou odpověď. Nábor do nové studie fáze III v současné době probíhá.

Léčba AA amyloidózy

Základem léčby AA amyloidózy je vždy léčba vyvolávajícího onemocnění. Klasické choroby vedoucí v minulosti k rozvoji AA amyloidózy, jako jsou revmatoidní artritida (RA), ankylozující spondyloartritida (AS) či nespecifické střevní záněty (IBD), jsou dnes dobře léčeny biologickou léčbou, a tak lze konstatovat, že v rozvinutých zemích (včetně ČR) amyloidóz z těchto příčin ubývá. Přibývá ale „netradičních“ příčin, mezi které patří např. dna, autoinflamatorní syndromy, vaskulitidy nebo chronické nehojící se defekty (včetně syndromu diabetické nohy či dekubitů). Jednou z těchto netradičních příčin může být i monstrózní obezita, která je většinou doprovázena inflamací s mírným zvýšením hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) a amyloidu A v séru (SAA). V poslední době se také zvyšuje počet nemocných trpících AA amyloidózou, u nichž nejsme schopni identifikovat primární onemocnění, a kde je tedy velmi obtížné primární příčinu odstranit či léčit. Jako zcela nová příčina AA amyloidózy byla v nedávné době odhalena mutace v promotoru genu pro SAA1, která je spojena s rozvojem autozomálně dominantně dědičné AA amyloidózy manifestující se především postižením ledvin.¹⁶

Základní léčba

Mezi tradiční léky používané v léčbě AA amyloidózy patří antirevmatické léky modifikující chorobu (DMARD), které můžeme rozdělit na nebiologické a biologické, a dále ostatní léky, jež nespecificky potlačují inflamaci. Mezi ně řadíme např. glukokortikoidy či alkylační cytostatika jako cyklofosfamid nebo chlorambucil. Tyto léky je ale potřeba podávat dlouhodobě, což může vést k celé řadě nežádoucích, dobře známých účinků, z nichž za nejzávažnější lze považovat sekundární malignity. Navíc fungují pouze na omezený okruh vyvolávajících onemocnění. Poněkud stranou stojí kolchicin, alkaloid s antiinflamatorním efektem, který stabilizuje intracelulární mikrotubuly a tlumí aktivitu inflamazomu.¹⁷ Je základním kamenem léčby familiární středomořské horečky (FMF), kde snižuje frekvenci atak a současně tlumí produkci SAA. Účinný ale může být i u některých dalších forem AA amyloidózy, zejména neznámého původu. Minimální doporučená dávka je 1 µg/den. Vyšší dávky jsou obvykle spojeny s gastrointestinální intolerancí a průjmy.

Do skupiny nebiologických DMARD můžeme zařadit především antimetabolit metotrexát (MTX), sulfasalazin, leflunomid či hydroxychlorochin. MTX spolu s kortikoidy je základem léčby RA, kde se postupně titruje dávka do maximálně tolerovatelné a dostačující ke kontrole klinického stavu. Lék je většinou velmi dobře tolerován; nežádoucí účinky, jako jsou útlum kostní dřeně, zvýšené

hodnoty jaterních testů a plicní toxicita, je nicméně potřeba pečlivě monitorovat.¹⁸

Biologická léčba

Inhibitory interleukinu 1 (IL-1)

Z přípravků blokujících IL-1 se v současné klinické praxi používají tři: anakinra, canakinumab a rilonacept, který je registrován jen ve Spojených státech amerických.

Anakinra je rekombinantní neglykosylovaný analog antagonisty receptoru pro IL-1, který blokuje účinek jak IL-1α, tak i IL-1β. V České republice je možné anakinru použít k léčbě několika onemocnění, která všechna mohou vést k rozvoji AA amyloidózy:

- systémové juvenilní idiopatické artritidy u pacientů ve věku od dvou let s hmotností 10 kg nebo větší a k léčbě Stillovy nemoci dospělých;
- periodického syndromu asociovaného s kryopyrinem (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od dvou let s hmotností 10 kg nebo větší, včetně: a) Muckleova-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického, kožního a kloubního syndromu (CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky kromě kopřivky indukované chladem. Podává se většinou jednou denně jako podkožní injekce, kdy často bývá aplikace spojena se zarudnutím podkoží.

Canakinumab je monoklonální protilátka proti IL-1β, která specificky blokuje vazbu IL-1β s receptorem IL-1. Je možné ho použít ve stejných indikacích, jako jsou uvedeny u anakinry v bodě 2. Podává se rovněž podkožní injekcí jednou za 4–8 týdnů (v závislosti na diagnóze).

Ve světě jsou oba přípravky, zejména pak anakinra, používány také v léčbě FMF a periodického syndromu asociovaného s receptorem tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) (TRAPS).

Inhibitory interleukinu 6 (IL-6)

Nejznámějším představitelem této skupiny je **tocilizumab**, který se váže specificky jak na rozpustnou, tak i na membránovou část receptoru pro IL-6 (sIL-6R a mIL-6R), a tím blokuje jeho efekt v organismu. IL-6 hraje klíčovou roli v syntéze SAA játry, jelikož je schopen zvýšit expresi mRNA pro izoformy SAA1 i SAA2. V ČR je schválen pro léčbu RA refrakterní na podávání inhibitorů TNFα, nicméně používá se také pro léčbu multicentrické Castlemanovy choroby nebo familiárních forem AA amyloidózy. Účinný je také u nemocných s FMF refrakterních na léčbu kolchicinem. O jeho účinnosti máme jen retrospektivní data či kazuistická sledování, prospektivní studie neexistují. **Siltuximab** je chimérická monoklonální protilátka vázající IL-6. Používá se v léčbě Castlemanovy choroby. **Sarilumab** je protilátka proti IL-6R a je schválen pro léčbu RA.

Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α)

V léčbě AA amyloidózy se z této skupiny léků používají zejména *etanercept*, *infliximab*, *certolizumab* a *adalimumab*. Inhibitory TNF α jsou schopny redukovat koncentrace SAA v séru inhibicí transkripce genu SAA1 na úrovni hepatocytů a útlumem aktivity makrofágů. Jejich efekt byl zaznamenán zejména u nemocných s RA a Crohnovou chorobou.

Žádný z výše uvedených biologických přípravků nemá data z prospektivních randomizovaných studií, informace o účinnosti máme k dispozici z retrospektivních sledování či kazuistik. Nicméně existují určité signály, že léčba tocilizumabem může být efektivnější v potlačení symptomů AA amyloidózy než inhibitory TNF α (95,5 % vs. 74,1 % orgánových odpovědí), jak ukázala nerandomizovaná data z národního přehledu u nemocných v Japonsku.¹⁹ Pokles proteinurie je závislý na celkovém poklesu parametrů zánětu; nejlepšího orgánového efektu lze dosáhnout, pokud během léčby dojde k normalizaci hodnot CRP a koncentrace SAA pod 10 mg/l.^{20,21} Pokud se podaří léčbou udržet parametry zánětu na této úrovni, může po určité době (několika měsících) dojít k regresi amyloidových depozit ve tkáních.

Další alternativy léčby

Mezi další molekuly testované v léčbě AA amyloidózy patří eprodisát sodný, který funguje jako mimetikum glykosaminoglykanů (GAG). Tento lék blokuje vazebná místa GAG na amyloidových fibrilách a tímto mechanismem brání vzniku amyloidových depozit. Původní slibné výsledky ale nebyly potvrzeny následnou randomizovanou studií, kde eprodisát neprokázal efekt na zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Ani další léky se zajímavým mechanismem působení však nepřinesly požadované výsledky, či byly dokonce spojeny se závažnými nežádoucími účinky, které vedly k ukončení studií. Mezi tyto léky patří např. miridesap, známý také jako CPHPC, který se váže na pomocný protein SAP (sérový amyloid P) nezbytný pro formování amyloidových depozit. Vazbou na SAP snižuje jeho koncentraci v séru a zabraňuje jeho depozici ve tkáních. Potencovat jeho efekt na úrovni tkání mělo podání monoklonální IgG₁ anti-SAP protilátky dezamizumabu. Několik studií kombinujících tyto léky ale bylo zastaveno pro neúčinnost a neuspokojivý poměr rizik a přínosů.²²

Léčba ATTR amyloidózy

ATTR amyloidóza je onemocnění, kde prekursorem je transthyretin (TTR), protein fungující jako transportér pro tyroxin a retinol. TTR cirkuluje v séru jako tetramer. Pokud ale dojde k jeho destabilizaci a rozštěpení na monomery, mohou se stát prekursorem pro tvorbu amyloidových fibril. Depozita amyloidu může tvořit buď divoký typ TTR (wild type, wATTR), který se vyskytuje u starších jedinců, zejména mužů a dominantně postiženým orgánem je srdce. Hereditární forma ATTR amyloidózy (hATTR; někdy také označovaná jako variantní – vATTR) postihuje mladší jedince a je způsobena mutacemi v genu

pro TTR, kterých je v současné době popsáno více než 130. Typ mutace určuje fenotyp onemocnění, takže například mutace *Val30Met* (substituce methioninu za valin na pozici 30) je spojena s dominantně neurologickým postižením (periferní neuropatie), zatímco mutace *Val122Ile* způsobuje transthyretinovou kardiomyopatii (ATTR-CM). Se zlepšením znalostí o tomto onemocnění a díky lepší diagnostice je v současné době odhalováno stále více jedinců s touto diagnózou, zejména pak wATTR-CM.

Základní skupiny léků, které se dnes používají v léčbě ATTR amyloidózy, zahrnují jednak **stabilizátory TTR**, tedy léky, které brání rozštěpení tetramerů na monomery; sem patří např. tafamidis, acoramidis, diflunisal či tolcapone. Druhou skupinu tvoří tzv. **silencery TTR**, které utlumují syntézu TTR v hepatocytech prostřednictvím ovlivnění přepisu genu. Do této skupiny patří malé interferující RNA (siRNA), jako je patisiran, vutrisiran či revusiran, dále antisense oligonukleotidy (ASO), jako je inotersen a eplontersen, a nejnovějšími jsou léky založené na technologii editace genů CRISPR Cas9. Poslední skupinu představují **anti-TTR monoklonální protilátky** (např. N1006), které se selektivně vážejí jen na patologické agregáty TTR, aniž by ovlivňovaly nativní tetramery TTR. Zabraňují zejména tvorbě insolubilních agregátů a depozici amyloidu ve tkáních. Účinné jsou jak u wATTR, tak u hATTR. V klinických studiích prokázaly efekt zejména v kombinaci s tafamidisem.

Blíže si představíme tafamidis, patisiran a inotersen, které jsou registrovány v ČR.

Tafamidis

Tafamidis byl prvním lékem schváleným pro léčbu jak wATTR, tak hATTR. Zpočátku byl schválen pro léčbu ATTR polyneuropatie (studie ATTR-PN), kde významným způsobem ovlivnil oba primární cílové ukazatele studie – postižení dolních končetin při neuropatii NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, lékařem vyhodnocované neurologické vyšetření dolních končetin) a skóre kvality života Norfolk QOL-DN (Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, pacientem hlášený výsledek, celková kvalita života [TQOL]).²³ V současné době ho lze použít již i pro léčbu ATTR-CM na základě výsledků studie ATTR-ACT a její extenze LTE.²⁴ Účinky tafamidisu zde byly hodnoceny v dvojité zaslepené a placebem kontrolované randomizované studii se třemi rameny u 441 pacientů s ATTR-CM jak divokého typu, tak dědičné povahy. Devadesát procent jedinců byli muži a medián věku činil 75 let. Primární analýza prokázala významnou redukci mortality ($p = 0,0006$) z jakýchkoli příčin a četnosti hospitalizací z kardiovaskulárních příčin ve skupině s poolovanou megluminovou solí tafamidisu v dávce 20 mg a 80 mg oproti placebu. Léčba zmírňovala i další symptomy onemocnění, jak ukázaly výsledky šestiminutového testu chůze či kvalita života posuzovaná dotazníkem Kansas City pro kardiomyopatie. Lék je dostupný ve formě tablet.

Patisiran

Účinnost patisiranu byla studována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 225 pacientů s hATTR amyloidózou a symptomatickou polyneuropatií (studie APOLLO).²⁵ Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání přípravku Onpattro® v dávce 300 µg na kg nebo placebo jednou za každé tři týdny po dobu 18 měsíců. Na konci léčby byl sledován významný efekt léčby ($p < 0,001$) na všechny primární cílové ukazatele studie, které zahrnovaly jak hodnocení funkční zdatnosti pacientů, tak dotazníková šetření. U pacientů s předem definovaným onemocněním srdce prokázaly centrálně hodnocené echokardiogramy snížení tloušťky stěny levé srdeční komory i longitudinálního napětí u léčby patisiranem oproti placebo. Nyní probíhá studie APOLLO-B s patisiranem, která se zaměřuje na ovlivnění ATTR-CM u nemocných předtím neléčených jinou terapií.

Lék se podává jako intravenózní infuze jedenkrát za tři týdny. Nutná je premedikace pro časté reakce spojené s infuzí, jako jsou bolesti v zádech, flush, bolesti břicha či nauzea. S ohledem na mechanismus účinku léku je potřeba během léčby substituovat vitamin A a provádět pravidelné oční kontroly.

Inotersen

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii NEURO-TTR bylo zahrnuto 172 léčených pacientů s hATTR polyneuropatií (hATTR-PN). Studie

hodnotila inotersen podávaný v dávce 284 mg jako jedna subkutánní injekce jednou týdně po dobu 65 týdnů léčby.²⁶ Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 pro inotersen nebo placebo. Primárními cílovými ukazateli byly změna od výchozího stavu do 66. týdne v kompozitním skóre modifikovaného testu Neuropathy Impairment Score + 7 testů (mNIS+7) a celkové skóre dotazníku Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN). Na konci léčby byl doložen statisticky významný efekt léčby na všechny primární cílové ukazatele studie, které zahrnovaly jak hodnocení funkční zdatnosti pacientů, tak dotazníková šetření. V této studii byl také v léčebné skupině inotersenu pozorován robustní pokles cirkulujících koncentrací TTR během 15měsíčního léčebného období, s průměrnými procentuálními změnami od výchozí hodnoty TTR v séru v rozmezí 68–74 %, zatímco ve skupině s placebem se průměrná sérová koncentrace TTR snížila o 8,5 % ve třetím týdnu a pak zůstala celkem konstantní.

Lék se podává jako subkutánní injekce aplikovaná jednou za týden. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který může při této léčbě ohrozit pacienta, je trombocytopenie, proto se dávkování řídí hodnotami trombocytů. S ohledem na mechanismus účinku léku je potřeba během léčby substituovat vitamin A a provádět pravidelné oční kontroly.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem MZ
ČR-RVO-VFN64.165.*

LITERATURA

- Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *New Engl J Med* 2007;356:2413–2415.
- Wechalekar D, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* 2023;30:3–17.
- Pika T, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy. *Transfuzie Hematol dnes* 2022;28(Suppl. 1):6–40.
- Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46–58.
- Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of Andromeda. *Blood* 2020;136:71–80.
- Santhorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood* 2020;135:1541–1547.
- Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135:1531–1540.
- Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette LA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017;130:900–902.
- Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 2020;135:1517–1530.
- Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies. *JACC: Cardio-oncology* 2021;3:467–487.
- Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2020;10:55.
- Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11:10.
- Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEO001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol* 2016;34:1097–1103.
- Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, et al. Results of the phase 3 VITAL study of NEO001 (Birtamimab) plus standard of care in patients with light chain (AL) amyloidosis suggest survival benefit for Mayo stage IV patients. *Blood* 2019;134:3166.
- Edwards CV, Rao N, Bhutani D, et al. Phase 1a/b Study of Monoclonal Antibody CAEL-101 (11-1F4) in Patients with AL Amyloidosis. *Blood* 2021;138:2632–2641.
- Sikora J, Kmochova T, Musalkova D, et al. A mutation in SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. *Kidney Int* 2022;101:349–359.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341–350.
- Maetzel A, Wong A, Strand V, et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:975–981.
- Okuda Y. AA amyloidosis – benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol* 2019;29:268–274.
- Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient

- with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002;46:2571–2573
21. Karam S, Haidous M, Royal V, Leung N. Renal AA amyloidosis: presentation, diagnosis, and current therapeutic options: a review. *Kidney Int* 2023;103:473–484.
22. Nevone A, Merlini G, Nuvolone M. Treating protein misfolding diseases: therapeutic successes against systemic amyloidoses. *Front Pharmacol* 2020;11:1024.
23. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–792.
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTRACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016.
25. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
26. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk IL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.

Long covid a postižení ledvin

MUDr. Ivan Zahrádka

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Dlouhodobé následky prodělání onemocnění covid-19, tzv. syndrom dlouhého covidu (long covid), patří mezi relativně časté a svízelné komplikace infekce virem SARS-CoV-2. V následujícím textu jsou shrnuty problematika nejčastějších klinických otázek, nové pohledy na patofyziologii vzniku tohoto onemocnění a v neposlední řadě jeho dopad na ledviny a pacienty s chronickým onemocněním ledvin.

KLÍČOVÁ SLOVA: antivirotika – autoinflamatorní syndromy – covid-19 – funkce ledvin – imunosupresivní léčba – long covid – očkování

Pandemie onemocnění covid-19, jeden z nejzávažnějších stavů zdravotní nouze v posledních dekadách, si jen v České republice vyžádala více než 42 tisíc obětí,¹ přičemž tato čísla jsou pravděpodobně dokonce podhodnocena.² Akutní průběh onemocnění již v současnosti ale nepředstavuje tak vysoké riziko jako na počátku pandemie. Pokles závažnosti je pravděpodobně způsoben kombinací faktorů: 1. nižší vnímavost populace (ať již vlivem vakcinace, nebo prodělání onemocnění); 2. nové možnosti cílené antivirotické terapie u rizikových skupin pacientů a 3. vývoj virových variant, které způsobují méně závažný průběh infekce. Akutní průběh ale není jedinou komplikací infekce virem SARS-CoV-2. V současné době se popisuje široké spektrum dlouhodobých následků tohoto onemocnění, byl vytvořen celý terminologický aparát – následky covidu-19 (post-acute sequelae of COVID-19; PASC), chronický covidový syndrom (chronic COVID syndrome; CCS) nebo syndrom dlouhého covidu neboli long covid, což je termín, který bude dále používán v tomto textu.

Definice long covidu se různí. Například Světová zdravotnická organizace definuje long covid jako soubor příznaků, které přetrvávají nebo se vyvíjejí po 12 a více týdnech po prodělání covidu-19 a které nejsou vysvětlitelné jinou příčinou.³ Long covid je zánětlivé onemocnění, jež může postihovat prakticky každou orgánovou soustavu. Mezi nejčastější příznaky patří přetrvávající dušnost, únava až vyčerpání, poruchy paměti, koncentrace a zhoršení kognitivních funkcí a bolesti svalů a kloubů. Důležitým aspektem je, že často dochází ke zhoršení příznaků po fyzické nebo psychické námaze. Příznaků bylo ale popsáno více než 200 a naprostá většina je velmi nespecifická.³

Neexistuje žádný biomarker použitelný pro spolehlivou diagnózu long covidu, a ta je proto v současnosti téměř zcela založena na subjektivních příznacích pacienta. Jedinou objektivizovatelnou součástí long covidu je zdokumentovaná infekce covid-19. I tento bod je však značně problematický, neboť infekce covid-19 je v populaci poddiagnostikována. Může se proto stát, že se v klinické praxi lékař setká s pacientem referujícím suspektní obtíže, a až po důkladném odebrání anamnézy zjistí, že příznaky vznikly v návaznosti na infekci dýchacích cest, při níž ovšem nebyl proveden test na covid-19. Vysoká míra subjektivity a absence zlatého standardu při diagnostice tohoto onemocnění potom u části lékařů vede k podhodnocení problému a v některých případech i k bagatelizaci.^{4,5}

Přesná patofyziologie vzniku long covidu je nejasná. Přestože detailní mechanistické studie zatím nebyly provedeny, je velmi pravděpodobné, že se jedná o multifaktoriální proces, na kterém se může mimo jiné podílet poškození orgánů v důsledku průběhu akutní fáze onemocnění včetně trombotických komplikací a endoteliální dysfunkce, fyzická de kondice, perzistence viru v organismu, indukce imunitní dysregulace a autoimunitního onemocnění nebo rozvoj myalgické encefalomyelitidy, která je popsána i po prodělání jiných infekčních chorob.⁴

Long covid jako následek orgánového poškození během akutní fáze infekce byl jedním z prvních zvažovaných mechanismů. U pacientů s kritickým průběhem se navíc předpokládal rozvoj syndromu postintenzivní péče.⁶ Záhy se ale ukázalo, že projevy long covidu vznikají i u pacientů s lehkým průběhem akutního onemocnění, kde se tak závažné poškození orgánů předpokládat nedá.⁷⁻⁹

Další hypotézou vzniku long covidu je perzistence viru SARS-CoV-2 v cílových orgánech.¹⁰ I přes odeznění symptomů může u některých pacientů pozitivita SARS-CoV-2 přetrvávat dlouhou dobu jak z nazofaryngeálního stěru, tak z dalších tělních tekutin.^{11,12} Současně byly virové antigeny nalezeny u velké části pacientů s long covidem.¹³ Zdá se, že pacienti, u nichž se vyvine long covid, měli během akutní fáze covidu-19 slabší protilátkovou odpověď, a to může přispívat k horší eliminaci viru z organismu.^{14,15} Navíc SARS-CoV-2 je schopen průniku do celé řady orgánů.^{16,17} Pro vznik long covidu může být zásadní schopnost viru proniknout do centrální nervové soustavy, a to jak hematogenní cestou, tak podél čichového nervu.¹⁰ Dalším nepřímým důkazem je schopnost perzistence v orgánech a indukce onemocnění včetně nervové soustavy popsána u jiných koronavirů.¹⁸

Long covid může také pravděpodobně vznikat jako následek imunitní dysregulace, která vede k reaktivaci latentních patogenů, jako jsou virus Epstein-Barr (EBV) a lidský herpesvirus 6 (HHV6),^{19,20} nebo k indukci autoimunitních poruch.²¹ Velkým tématem je rozvoj myalgické encefalomyelitidy (ME) po proděláním covidu-19. Myalgická encefalomyelitida, méně vhodným názvem chronický únavový syndrom (CFS), je závažné multisystémové inflamatorní onemocnění, které vzniká v návaznosti na proděláním různých infekčních onemocnění. ME/CFS je definován zhoršením schopnosti vykonávat běžné činnosti v porovnání s úrovní před onemocněním. Hlavními příznaky jsou výrazná únava, která se nezmírňuje odpočinkem, dále špatná tolerance námahy, poruchy spánku, zhoršení kognitivních schopností a ortostatická intolerance.²² Až 75 % pacientů s ME/CFS není schopno plného pracovního procesu a 25 % má symptomy tak závažné, že téměř znemožňují běžné denní aktivity.²³ Myalgická encefalomyelitida může vzniknout jako následek celého spektra infekčních onemocnění, a to včetně infekce SARS-CoV (původce onemocnění SARS), kde vzniká až ve čtvrtině případů,²⁴ a až polovina pacientů s long covidem splňuje kritéria ME/CFS. Pacienti s ME/CFS mohou mít další obtíže, jako jsou poruchy funkce autonomního nervového systému, tzv. dysautonomie. Sem patří například syndrom posturální ortostatické tachykardie, který je charakterizován excesivní tachykardií při ortostáze a často dalšími vegetativními příznaky. Přestože ME není novým onemocněním, je o této problematice u laické i odborné veřejnosti stále velmi malé povědomí,^{25,26} což by se ale mohlo s dalším výzkumem v oblasti long covidu změnit.

Covid-19 a long covid mají řadu negativních vlivů na ledviny a potažmo na nefrologické pacienty. Samotný akutní průběh covidu-19 je nezdědkou komplikován vznikem akutního poškození ledvin, které je pak rizikovým faktorem pro další renální a kardiovaskulární příhody v následném životě. Navíc ale proděláním covidu-19 může být spojeno s dlouhodobými riziky pro zdravé ledviny, jako je zvýšené riziko akutního poškození ledvin nebo rychlejší úbytek renální funkce, a to bez ohledu na závažnost akutní fáze

onemocnění nebo na to, zda během něj došlo ke vzniku akutního poškození ledvin.^{27,28} Protože jsou choroby ledvin obvykle asymptomatické, poškození ledvin v důsledku covidu-19 ve své podstatě nesplňuje výše uvedená definiční kritéria pro long covid. Přesto je zřejmé, že poškození ledvin lze vnímat jako samostatný a závažný subtyp long covidu. Subtyp, který bude pravděpodobně významněji zasahovat především pacienty s již existujícím onemocněním ledvin v době infekce a povede k rychlejší progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) u těchto pacientů.

Chronické onemocnění ledvin je samo o sobě asociováno s celou řadou aberací imunitního systému,²⁹ které jsou dále zhoršovány u pacientů užívajících imunosupresi. Lze předpokládat, že porušená imunitní reakce bude zasahovat do několika navrhovaných mechanismů rozvoje long covidu, a tím povede k vyšší vnímavosti populace s CKD k rozvoji tohoto onemocnění. Například porušená imunitní odpověď může vést k nedostatečnému odstranění viru z organismu.³⁰ S tím je spojeno riziko závažnějšího průběhu akutní infekce,³¹ perzistence viru nebo reaktive oportunních infekcí. Tomu nasvědčují i současná epidemiologická data. Zatímco long covid vzniká u běžné očkované populace zhruba v 10 % případů,³² incidence u pacientů po transplantaci ledviny se zdá významně vyšší, většinou v řádu 30–50 % případů.^{33,34} Je ale nutno zdůraznit, že tyto odhady nebudou zcela přesné kvůli různici se definicí long covidu a metodologií sběru dat mezi studiemi.

Závěr

Long covid je další z řady výzev, před které medicínskou komunitu postavila pandemie covidu-19. Přesná patofyziologie vzniku long covidu je stále nejasná, pravděpodobně se ale uplatňuje celá řada různých mechanismů. Long covid, stejně jako covid-19, může postihovat takřka všechny orgánové soustavy a z toho pramení široké spektrum často nespecifických klinických příznaků. Můžeme tak nepochybně opustit narativ, že covid-19 je „pouhé“ respirační onemocnění. Na rozdíl od covidu-19, kde pro diagnózu stačí jednoduchý test průkazu viru v organismu, pro long covid takto jednoznačný test nemáme. Diagnóza long covidu je proto v současnosti založena na hodnocení subjektivních obtíží pacienta, průkazu anamnézy proděláním covidu-19 a vyloučení jiných příčin pacientových obtíží. Nejasná definice, obtížná klinická diagnóza, malé obecné povědomí i v profesionální komunitě mohou vést k poddiagnostikovanosti. Z pohledu nefrologa je významné, že pacienti s onemocněním ledvin mají nejen vyšší riziko závažného průběhu infekce, ale také, zdá se, disproporčně vyšší pravděpodobnost rozvoje long covidu. Samotný long covid pak může přispět k rychlejší progresi renálního onemocnění.

Existenci long covidu je pod tíhou důkazů jednoznačně třeba uznat a zahrnout do diferenciální diagnostiky v klinické praxi. Přístup k pacientům s long covidem by měl být celostní a empatický, lékaři by neměli propadat terapeutickému nihilismu, jenž pramení z absence efektivní kauzální léčby. Léčbu lze zaměřit na diagnostiku a intervenci často dekom-

penzovaných komorbidit a ovlivnitelných faktorů (např. léčba symptomů ME/CFS, která je popsána už dlouho před vznikem pandemie covidu-19). V neposlední řadě je pak namísto symptomatické léčby, protože obtíže lze často zmírnit symptomatickou farmakologickou terapií, psychologickou podporou nebo nácvikem fyzických a kognitivních dovedností.⁵ Protože je vakcinace aktuálně jediným nástrojem, jak riziko vzniku long covidu snížit,⁴ měla by jí být věnována patřičná pozornost. Pro vakcinaci hovoří i fakt, že reinfekce je asoci-

ována s podobným rizikem vzniku long covidu jako infekce předchozí,³⁵ a tak prodělání nemoci před vznikem long covidu zdá se nechrání. Řádná vakcinace by měla být prioritou u pacientů s poruchou imunity, mezi něž nepochybně patří také pacienti s chronickým onemocněním ledvin nebo příjemci transplantované ledviny. Odborné společnosti by pak měly cílit na odbornou i laickou veřejnost a podporovat vyšší povědomí o této problematice, což může pomoci zamezit šíření řady dezinformací o tomto onemocnění.

LITERATURA

- Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. 5. březen 2020 [citován 24. březen 2023]. Dostupné z: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/czech-republic>
- Estimation of total and excess mortality due to COVID-19. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citován 24. březen 2023]. Dostupné z: <https://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>
- Post COVID-19 condition (Long COVID). [citován 24. březen 2023]. Dostupné z: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133–146.
- Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, et al. Long covid – an update for primary care. *BMJ* 2022;378:e072117.
- Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med* 2017;5:90–92.
- Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, et al. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022;12:3369.
- Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multi-state Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 [citován 24. březen 2023];69. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm>
- FAIR Health Releases Study on Post-COVID Conditions. [citován 24. březen 2023]. Dostupné z: <http://www.fairhealth.org/article/fair-health-releases-study-on-post-covid-conditions>
- Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Frontiers in Microbiology*. 2021 [citován 24. březen 2023];12. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.698169>
- Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine* 2021;64:103230.
- Sun J, Xiao J, Sun R, et al. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1834–1838.
- Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis* 2023;76:e487–e490.
- García-Abellán J, Padilla S, Fernández-González M, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. *J Clin Immunol* 2021;41:1490–1501.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 1. červenec 2021 [citován 24. březen 2023];6. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00099-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00099-5/fulltext)
- Liu J, Li Y, Liu Q, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov* 2021;7:1–4.
- Yao XH, Luo T, Shi Y, et al. A cohort autopsy study defines COVID-19 systemic pathogenesis. *Cell Res* 2021;31:836–846.
- Murray RS, Cai GY, Hoel K, et al. Coronavirus infects and causes demyelination in primate central nervous system. *Virology* 1992;188:274–284.
- Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest*. 1. únor 2023 [citován 24. březen 2023];133(3). Dostupné z: <https://www.jci.org/articles/view/163669>
- Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int* 2022;42:1523–1530.
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021;4:100100.
- Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) | CDC. 2022 [citován 24. březen 2023]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>
- Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2861–2878.
- Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:2142–2147.
- Twomey R, DeMars J, Franklin K, et al. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Phys Ther* 2022;102:pzaco05.
- Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015;30:223–249.
- Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Ally Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2851–2862.
- Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:705908.
- Espi M, Koppe L, Fouque D, Thauan O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins (Basel)* 2020;12:300.
- O'Sullivan ED, Lees JS, Howie KL, et al. Prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2021;26:328–332.
- Jdiaa SS, Mansour R, Alayli AE, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol* 2022;35:69–85.
- Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of Long COVID in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac464.
- Amorim CEN, Gomes VLT, Cristelli MP, et al. High Prevalence of Long-COVID Among Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Cohort Study. *Transplantation* 2022;106:2408.
- Alasfar S, Chiang TPY, Snyder AJ, et al. PASC in Solid Organ Transplant Recipients With Self-reported SARS-CoV-2 Infection. *Transplantation* 2023;107:181–191.
- Bowe B, Xie Y, Al-Ally Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28:2398–2405.

Těžký průběh ADPKD u rodičů asociuje s hypertenzí u dětí

Demoulin N, Regemorter E, Dahan K, et al. Severe parenteral phenotype associates with hypertension in children with ADPKD.

Pediatr Nephrol 2023;10. doi: 10.1007/s00467-022-05870-1. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: děti – hypertenze – polycystóza ledvin – rizikové faktory

U pacientů s autozomálně dominantními polycystickými ledvinami (ADPKD) se hypertenze vyskytuje v 50–70 % případů nemocných již ve fázi, kdy mají ještě normální nebo jen hraničně sníženou renální funkci, nejčastěji ve věku okolo 30 let. Expanze cyst vede k intrarenální ischemii, aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a ke vzniku a udržování hypertenze u pacientů s ADPKD. Zvětšování cyst je u nemocných s ADPKD spojeno s aktivací cirkulujícího i intrarenálního systému renin-angiotenzin-aldosteron. Angiotenzin přispívá nejen k hypertenzi, ale i k proliferaci a expanzi cyst, zvyšuje sympatickou nervovou aktivitu, aktivitu endotelinu, oxidační stres a renální fibrózu. Hypertenze koreluje u ADPKD s velikostí ledvin, proteinurií, kardiovaskulárními komplikacemi a s progresí do terminálního selhání ledvin.

V této retrospektivní studii v Bruselu byly sledovány děti ve věku 5–18 let v období let 2006–2020. Celkem studie zahrnuje sledování 55 dětí s ADPKD ze 42 rodin s tímto onemocněním. Průměrný věk dětí na počátku sledování byl $9,9 \pm 2,2$ roku, 45 % tvořili chlapci. Všichni pacienti měli pozitivní rodinnou anamnézu a minimálně jednu cystu na ultrazvukovém snímku ledvin.

U dětí byla provedena mutační analýza genu *PKD1/**PKD2*, sledovaly se komplikace ADPKD jako nefrolitiáza, makroskopická hematurie, infekce močových cest, proteinurie. Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla stanovena dle Schwartzovy rovnice, rozměry ledvin byly měřeny ultrasonograficky. Zvětšení ledvin bylo adjustováno na výšku pacienta, jako zvětšení byla hodnocena délka ledviny přesahující 97,5. percentil. Dále byl prováděn 24hodinový monitoring krevního tlaku (ABPM), kdy jako hypertenze byl hodnocen systolický/diastolický krevní tlak nad 95. percentilem.

Těžký průběh choroby u rodičů byl definován selháním ledvin ve věku před 55. rokem v rodinné anamnéze, velký-

mi polycystickými ledvinami (1C–1E dle Mayo klasifikace) a/nebo rychlým poklesem eGFR dle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) o více než 5 ml/min/1,73 m²/1 rok.

ADPKD byla diagnostikována u dětí v průměrném věku $6,0 \pm 4,8$ roku nejčastěji v rámci screeningu v rodině (51 %), v pěti případech byly cysty zjištěny již během těhotenství. Ve 40 % případů byli pacienti vyšetřováni pro různé komplikace ADPKD, pro hypertenzi, bolesti břicha, hematurii, infekce močových cest; eGFR převyšovala u všech dětí 90 ml/min/1,73 m², u tří dětí byla přítomna proteinurie (poměr protein/kreatinin [PCR] > 0,2 g/g). U 32 dětí byly zjištěny mutace genu *PKD1*, které vedou ke kratšímu polycystinu 1, u 12 dětí záměnné mutace *PKD1*, u žádného pacienta nebyla nalezena mutace v genu *PKD2* a u zbytku dětí nebyly nalezeny kauzální mutace v genech *PKD*. Ostatní geny, které mohou způsobovat polycystózu ledvin, nebyly analyzovány.

Devět dětí (16 %) mělo diagnostikovanou arteriální hypertenzi, osm z nich zahájilo antihypertenzní terapii v průměrném věku $8,3 \pm 4,5$ roku. Noční pokles alespoň o 10 % nebyl přítomen při ABPM u 67 % dětí. Čtyřicet procent dětí mělo zvětšenou jednu ledvinu, 17 % dětí mělo zvětšené obě ledviny. Těžký fenotyp ADPKD mělo 54 % (27/50) rodičů, u 17 rodičů došlo k selhání ledvin před 55. rokem života. Hypertenze u dětí s ADPKD byla asociována s oboustrannou nefromegalií ($p < 0,001$) a nepříznivým fenotypem u rodičů, především s jejich velikostí ledviny (dle Mayo klasifikace 1C–1E) ($p = 0,01$). Nebyla zjištěna korelace hypertenze s typem mutace *PKD1* ($p = 0,66$).

Hypertenze se vyskytovala u 16 % dětí s ADPKD. Častěji se hypertenze vyskytovala u dětí s ADPKD s většími ledvinami a u dětí, jejichž rodiče měli závažný průběh ADPKD. Tyto děti jednoznačně profitují ze screeningu ADPKD a ze včasného zahájení antihypertenzní léčby.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Hypertenze je asociována s přítomností mutace v genu PKD1, s mužským pohlavím, sníženým průtokem krve ledvinou, proteinurií a se zvýšeným objemem ledvin a jeho dalším růstem v průběhu času. U pacientů ve studii HALT-PKD koreloval objem ledvin korigovaný na výšku pozitivně s albuminurií a negativně s odhadovanou glomerulární filtrací. Větší objem ledvin měli muži a osoby s větším tělesným povrchem.

Hypertenze je u ADPKD asociována nejen se zvýšeným objemem ledvin, ale také s hypertrofií levé komory. Vzestup indexu hmotnosti levé komory se objevuje u dětí s ADPKD ještě dříve, než lze zachytit vyšší hodnoty krevního tlaku ve srovnání se stejně starými kontrolními osobami. Existuje těsná korelace mezi závažností hypertenze, hypertrofií levé komory srdeční, poklesem glomerulární filtrace a progresivním zvětšováním renálních cyst. Vzestupu indexu hmotnosti levé komory lze předejít léčbou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Velmi časná léčba dětských pacientů s ADPKD by tedy mohla alespoň teoreticky předejít vývoji některých orgánových komplikací a následně i progresi chronické renální insuficience.

Přínos inhibice systému renin-angiotenzin ke zpomalení progresu chronické renální insuficience je u ADPKD zatím stále nejistý. Ve velké studii HALT1 bylo randomizováno 1 018 hypertenzních pacientů s ADPKD stratifikovaných podle EGFR (více než 60 ml/min/1,73 m² a 25–60 ml/min/1,73 m²) k léčbě kombinací inhibitoru ACE a antagonisty receptorů AT₁ pro angiotenzin II nebo k monoterapii inhibitory ACE na dvou úrovních kontroly krevního tlaku se čtyř- až osmiletou dobou sledování. Ve studii byl testován vliv blokády systému RAAS a striktní kontroly krevního tlaku (TK) (do 110/70 mm Hg) na progresi cyst a renální insuficience u pacientů s ADPKD. U striktní kontroly TK se zvětšil objem polycystických ledvin o 38 %, u běžné kontroly TK o 44 % (p = 0,006) po pěti letech, vliv na zpomalení poklesu eGFR však prokázán nebyl. U striktní kontroly TK došlo k významnému zmenšení objemu levé komory a k poklesu mikroalbuminurie. Ze striktní kontroly TK nejvíce profitovali muži ve věku do 30 let s velkými

polycystickými ledvinami, častěji si však pacienti v této skupině stěžovali na vertigo. Kombinace inhibitoru ACE a sartanu byla bezpečná i u pacientů s ADPKD s nízkou glomerulární filtrací (25–60 ml/min/1,73 m²).

Hypertenze se vyskytuje asi u 20 % dětí s ADPKD, zatímco v běžné dětské populaci do 4 %.³ U dětí by měly být prováděny nefrologické kontroly od raného věku, pravidelně by měl být prováděn 24hodinový ABPM. Již u dětských pacientů je často možné pozorovat krevní tlak převyšující 95. percentil věkové skupiny. Krevní tlak koreluje pozitivně s velikostí ledvin a počtem cyst. U části dětských pacientů také již v dětském věku byla zjištěna glomerulární hyperfiltrace, která byla spojena dlouhodobě s časnějším poklesem renální funkce. Již během dětství dochází ke zvyšování počtu cyst a nárůstu prevalence hypertenze.³ Inhibitory ACE jsou první volbou léčby vysokého krevního tlaku už u dětských pacientů s ADPKD.

V této menší retrospektivní studii analyzující údaje v průběhu 15 let sledování byli vyšetřováni a molekulárně geneticky analyzováni i rodiče dětí s ADPKD. Hypertenze byla diagnostikována při ABPM u 16 % dětí. Byl definován horší průběh onemocnění u rodičů a následně byl zjištěn častěji vyšší krevní tlak u dětí, jejichž rodiče měli těžší průběh onemocnění. Dále byla zjištěna i korelace vyššího krevního tlaku u dětí se zvětšenými ledvinami s cystami. ABPM je nyní doporučován u všech dětí z rodin s ADPKD, nejčastěji od tří let. Pokud není zjištěna hypertenze, doporučuje se opakovat ABPM každé dva roky.

Časná diagnóza ADPKD umožňuje včasné zjištění hypertenze a mikroalbuminurie již v dětství a následně umožňuje jejich včasnou léčbu. Presymptomatická molekulárně genetická diagnostika genů PKD závisí v České republice u dětí ve věku do 18 let na rozhodnutí rodičů. Na druhou stranu je diagnostika choroby, i když s pozdním nástupem, v dětství bez možnosti kurativní léčby pro celou rodinu stresující.

Závěrem této studie je zjištění hypertenze u 16 % dětí s ADPKD. Děti s většími ledvinami a děti, jejichž rodiče mají těžší průběh onemocnění, budou nejvíce profitovat z časného screeningu onemocnění a z každoročního ABPM.

LITERATURA

- Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255–2266.
- Massella L, Mekahli D, Paripovic D, et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:874–883.
- Seeman T, Jansky P, Fencel F, et al. Increasing prevalence of hypertension during long-term follow-up in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36:3717–3723.

Anifrolumab – inhibice účinků interferonu α jako nová možnost léčby systémového lupus erythematoses a (potenciálně) i lupusové nefritidy

Jayne D, Rovin B, Mysler F, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis.

Ann Rheum Dis 2022;81:496–506.

KLÍČOVÁ SLOVA: anifrolumab – biologická léčba – lupusová nefritida – systémový lupus erythematoses

Lupusová nefritida je nejčastější závažnou komplikací systémového lupus erythematoses (SLE) a v průběhu života se vyvine až u 40 % pacientů se SLE. Prognóza proliferativní lupusové nefritidy (typ III a IV) zůstává stále závažná – až u 45 % pacientů se vyvine do 15 let nezvratné selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou nebo transplantací.¹

U více než 80 % pacientů s lupusovou nefritidou jsou zvýšeně transkribovány geny stimulované interferony typu I (zejména interferonem α). Tato zvýšená transkripce genů stimulovaných interferonem se běžně označuje jako „interferon gene signature“, což by se dalo (nepříliš výstižně) přeložit jako „interferonový genový podpis“. Pacienti s aktivací genů stimulovaných interferony mají častěji aktivní lupusovou nefritidu a sníženou odpověď na standardní léčbu.²

Anifrolumab je monoklonální protilátka proti receptoru pro interferon α . Anifrolumab byl dosud testován u pacientů se středně závažným a závažným SLE ve dvou rozsáhlých studiích fáze 3 (TULIP-1 a TULIP-2).^{3,4} Anifrolumab podávaný jednou měsíčně i.v. v dávce 300 mg prokázal ve studii TULIP-2 terapeutický efekt a bezpečnost³ a byl nyní na těchto datech schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako přídatná léčba pro pacienty se středně těžkým až těžkým průběhem SLE (s pozitivitou autoprotilátek) přes léčbu standardními imunosupresivy. Pacienti s aktivní lupusovou nefritidou byli ale ze studií TULIP-1 a TULIP-2 vyloučeni.

Komentovaná studie prezentuje primární analýzu (po 52 týdnech) dvouleté randomizované, placebem kon-

trované studie fáze 2 u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (TULIP-LN – Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway – Lupus Nephritis).

Sto čtyřicet devět pacientů (z 66 center v 16 zemích) ve věku 18–70 let splňujících alespoň 4 z 11 kritérií SLE (dle American College of Rheumatology [ACR]) s pozitivitou antinukleárních protilátek (ANAb) a protilátek proti ds-DNA nebo Sm antigenu s aktivní lupusovou nefritidou typu III nebo IV (ev. s kombinací III/V nebo IV/V) potvrzenou renální biopsií ne více než tři měsíce před zařazením do studie, s proteinurií alespoň 1 g/g kreatininu a odhadovanou glomerulární filtrací ≥ 35 ml/min/1,73 m² bylo randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě anifrolumabem v běžné dávce 300 mg jednou měsíčně, k intenzifikovanému režimu anifrolumabu (první tři dávky 900 mg a poté 300 mg jako v běžném režimu) nebo k podávání placeba po dobu 48 týdnů. Pacienti byli stratifikováni podle výše proteinurie a „interferonového podpisu“. Studijní medikace byla podávána navíc k základní léčbě kortikosteroidy a mykofenolátem.

Primární cílový parametr byl hodnocen po 52 týdnech dvojitě zaslepené části studie. Poté pacienti absolvovali osmitýdenní bezpečnostní sledování a poté mohli být znovu randomizováni k dalšímu roku aktivní léčby. V komentované publikaci jsou ale uvedena pouze data po prvním roce studie.

Primárním cílovým parametrem byla změna poměru protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči po 52 týdnech léčby (srovnání obou skupin léčených anifrolumabem s pacienty na placebu). Sekundárním cílovým parametrem byla přísněji defi-

novaná kompletní renální odpověď vyjádřená jako proteinurie $\leq 0,7$ g/g kreatininu, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² bez poklesu eGFR ≥ 20 %; exploratorním cílovým parametrem byla kompletní remise na nízké dávce kortikosteroidů ($\leq 7,5$ mg v týdnech 24–52).

Typ III lupusové nefritidy mělo 26,9 % a typ IV 73,1 % pacientů. Vysoké hodnoty „interferonového podpisu“ mělo 94,5 % pacientů. Vstupně mělo 77,2 % pacientů eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Přes randomizaci měla naneštěstí placebová skupina ve srovnání s pacienty léčenými anifrolumabem mírně vyšší proteinurii a nižší průměrnou eGFR, delší dobu od stanovení diagnózy lupusové nefritidy a více pacientů s nízkou hodnotou C₃ a C₄. Dvaapadesátý týden studie ukončilo na studijní medikaci 69,7 % pacientů, léčbu ukončilo předčasně více pacientů v placebové větvi (42,9 %) než na běžné (28,9 %) nebo intenzifikované (19,6 %) léčbě anifrolumabem.

Primární cílový parametr se nelišil mezi pacienty s aktivní a placebovou léčbou, poměr protein/kreatinin klesl při aktivní léčbě (běžné + intenzifikované) o 69 % (na 0,92 g/g) a při podávání placeba o 70 % (na 1,05 g/g).

Farmakokinetická analýza ale ukázala, že pacienti užívající běžnou dávku anifrolumabu dosahovali suboptimální expozice anifrolumabu kvůli ztrátám anifrolumabu do moči u proteinurických nemocných. Pacienti léčení běžnými dávkami anifrolumabu se v žádném parametru účinnosti nelišili významně od pacientů na placebo.

Ačkoli měly obě skupiny pacientů léčených anifrolumabem v průběhu studie numericky nižší poměr protein/kreatinin v moči, v 52. týdnu nebyl rozdíl významný proti placebo ani pro pacienty na intenzifikované léčbě.

Podíl pacientů, kteří dosáhli v 52. týdnu kompletní remise, byl stejný v kombinované aktivní a placebové větvi (31 % vs. 31,1 %). Kompletní remise dosáhlo ale významně více pacientů na intenzifikované léčbě anifrolumabem (45,5 % vs. 31,1 %).

Poklesu proteinurie pod 0,7 g/g dosáhlo na intenzifikované léčbě anifrolumabem v 52. týdnu 50 % pacientů, zatímco v placebové větvi to bylo jen 35,6 % pacientů. V 52. týdnu mělo eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² bez poklesu

eGFR o 20 % a více 81,8 % pacientů s intenzifikovanou léčbou a 73,3 % pacientů v placebové větvi.

Podíl pacientů v kompletní remisi s inaktivním močovým sedimentem byl také větší u pacientů na intenzifikované léčbě anifrolumabem než v placebové větvi (40,9 % vs. 13,3 %). Intenzifikovaný režim byl lepší než placebo i podle několika dalších exploratorních kritérií (různé definovaná remise onemocnění).

Podíl pacientů léčených stabilně nízkou dávkou kortikosteroidů ($\leq 7,5$ mg/den) byl také vyšší u pacientů na intenzifikované léčbě anifrolumabem ve srovnání s placebem (55,6 % vs. 33,3 %). Podobně tomu bylo i s podílem pacientů v kompletní remisi léčených nízkou dávkou kortikosteroidů (34,1 % vs. 24,4 %). Pacienti s intenzifikovanou léčbou anifrolumabem zaznamenali také ve srovnání s placebem větší zlepšení v různých způsobech hodnocení aktivity SLE (SLEDAI-2K, PGA) a tendenci k většímu poklesu anti-ds-DNA a ke vzestupu hodnoty C₃.

Pacienti s lupusovou nefritidou měli ve srovnání s pacienty se SLE bez nefritidy velmi odlišnou farmakokinetiku anifrolumabu (např. střední plazmatická koncentrace anifrolumabu byla ve 12. týdnu léčby u pacientů v intenzifikovaném režimu 63,4 µg/ml, ale jen 8,2 µg/ml u pacientů léčených běžnou dávkou anifrolumabu [o 50 % méně než při léčbě stejnou dávkou u pacientů se SLE bez nefritidy]). Po třetím měsíci léčby byli poddávkováni i pacienti s léčbou (vstupně) intenzifikovaným režimem anifrolumabu (dle měření hodnot anifrolumabu v 36. týdnu léčby). Clearance anifrolumabu byla vyšší u pacientů s vyšší proteinurií a postupně se v průběhu léčby snižovala paralelně s poklesem proteinurie.

Nežádoucí účinky se vyskytovaly mírně častěji u pacientů léčených anifrolumabem (92,2 % u pacientů v intenzifikovaném režimu vs. 89,8 % u pacientů na placebo). U pacientů léčených anifrolumabem se mírně častěji vyskytla infekce herpes zoster a chřipka. Rozdíl v závažných nežádoucích účincích byl mezi pacienty s intenzifikovanou léčbou anifrolumabem a pacienty, jimž bylo podáváno placebo, minimální (17,6 % vs. 16,3 %). Žádný pacient v době sledování nezemřel.

KOMENTÁŘ

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

Potřeba zlepšit prognózu pacientů s lupusovou nefritidou je skutečně naléhavá. Remise (zejména kompletní) dosahuje stále jen (malá) část pacientů, čas do remise je dlouhý, relapsy jsou časté a u významné části pacientů se stále vyvíjí nezvratné selhání ledvin.

V komentované studii TULIP-LN nebylo dosaženo rozdílu v primárním cílovém parametru, negativní výsledek byl ale z velké části způsoben suboptimálním dávkováním anifrolumabu (pravděpodobně v obou větvích, ale zásadním způsobem u pacientů užívajících běžnou dávku anifrolumabu, která ne-

zohlednila zvýšené ztráty anifrolumabu do moči u proteinurických pacientů).⁵ K dosažení klinické účinnosti včetně poklesu proteinurie, vymizení hematurie a dosažení stabilní kompletní remise onemocnění při nízké dávce kortikosteroidů tedy byl nutný intenzifikovaný režim s vyššími vstupními dávkami anifrolumabu. Na konci 52. týdne léčby představoval rozdíl v kumulativním poměru protein/kreatinin v moči (který eliminuje možný vliv individuálních chyb ve sběru moči, dietě a fyzické aktivitě) mezi pacienty s intenzifikovanou léčbou anifrolumabem a pacienty ze skupiny placebo přibližně 30 %.

Bezpečnostní profil anifrolumabu byl u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou podobný jako u pacientů se SLE bez lupusu. Většina nežádoucích účinků byla mírných nebo jen středně závažných a nevedla k přerušení léčby anifrolumabem. Vyšší výskyt herpes zoster u pacientů s lupusovou nefritidou ve srovnání se SLE bez nefritidy byl opakovaně potvrzen, souvisí zřejmě s nutností intenzivnější imunosuprese u pacientů s lupusovou nefritidou a vyskytuje se zejména na začátku léčby v době, kdy pacienti současně užívají vysoké dávky kortikosteroidů.⁶

Komentovaná studie fáze 2 prokázala zejména bezpečnost léčby anifrolumabem u pacientů s lupusovou nefritidou a pomohla v hledání optimální dávky anifrolumabu, která by měla

být testována u lupusové nefritidy v navazující studii fáze 3. Pokles proteinurie po úvodních třech vyšších dávkách vede ke snížení clearance anifrolumabu s možným snížením dalších dávek, i když se zdá, že by mohlo být vhodné pokračovat v podávání vyšší dávky delší dobu, aby nebyli pacienti, u nichž dosud nedošlo k remisi onemocnění, dále poddávkováni.

Anifrolumab by měl být brzy v České republice dostupný pro pacienty s aktivním SLE. Zda anifrolumab v budoucnu rozšíří naše léčebné možnosti i u pacientů s lupusovou nefritidou, ukáží teprve další studie.

V každém případě jde ale o zcela inovativní, velmi slibný přístup, který by mohl mj. významně snížit riziko relapsu onemocnění.

LITERATURA

1. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–1441.
2. Feng X, Wu H, Grossman JM, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2951–2962.
3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211–221.
4. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208–e219.
5. Kuruvilla DMT, Tummala R, Roskos L. Characterization of the non-linear pharmacokinetics and time-varying clearance of anifrolumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSci* 2020;360.
6. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with biopsy proven lupus nephritis undergoing immunosuppressive therapies. *Lupus* 2020;29:836–844.

Přístrojová perfuze a terapeutická hypotermie ke zlepšení funkce ledvinného štěpu od zemřelého dárce

Malinoski D, Saunders C, Swain S, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors.

N Engl J Med 2023;388:418–426.

KLÍČOVÁ SLOVA: dárce po zástavě cirkulace – opožděný nástup funkce štěpu – přístrojová perfuze – transplantace ledvin – zemřelý dárce

Orgány získané od zemřelých dárců jsou v období okolo odběru vystaveny ischemicko-reperfučnímu (I/R) poškození, které negativně ovlivňuje časnou i dlouhodobou funkci štěpu. V případě transplantace ledvin má zásadní podíl na opoždění nástupu funkce štěpu, které je definováno potřebou dialýzy v prvním týdnu po transplantaci. Optimální způsob prezervace orgánů od zemřelých dárců s cílem minimalizovat I/R poškození zatím nebyl nalezen. Autoři komentované randomizované multicentrické studie porovnávali efekt mírné terapeutické hypotermie (cílová teplota 34–35 °C) dárce se smrtí mozku a *ex situ* hypotermní přístrojové perfuze ledvinných štěpů.¹ Obě zkoumané intervence vedly v předchozích studiích ke snížení výskytu opožděné funkce štěpu v porovnání se standardní statickou prezervací při teplotě 4 °C. Přístrojová perfuze však přináší výrazně větší ekonomické a logistické nároky.^{2,3} Autoři proto naplánovali studii jako non-inferiorní s cílem prokázat, že hypotermie dárce není horší než přístrojová hypotermní perfuze.

V šesti odběrových organizacích ve Spojených státech amerických byli dárce orgánů se smrtí mozku randomizováni k terapeutické hypotermii (n = 359), přístrojové perfuzi (n = 511) nebo ke kombinaci obou postupů (n = 479). Ve čtyřech organizacích byli zvažováni jen dárce s riziky pro horší kvalitu orgánů, ve dvou organizacích všichni dárce. Hlavní vylučovací kritéria zahrnovala věk nad 18 let, hemodyna-

mickou nestabilitu dárce a dárce po zástavě cirkulace (DCD neboli dle starší definice dárce s nebijícím srdcem – NHBD). Primárním sledovaným ukazatelem byl výskyt opožděné funkce štěpu. Skupiny se nelišily v základních charakteristikách dárců a příjemců. Průměrný věk dárců byl nízký (42 let) a pouze 20 % dárců splňovalo kritéria pro marginální dárce (dárce s rozšířenými kritérii, ECD). Skupina léčená terapeutickou hypotermií nesplnila kritéria non-inferiority, výskyt opožděné funkce štěpu byl signifikantně vyšší (30 % vs. 19 %) v porovnání s přístrojovou perfuzí. Po adjustaci byla hypotermie spojena se 72% zvýšením rizika vzniku opožděné funkce štěpu (poměr rizik [RR] 1,72, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,35–2,17). Tato skutečnost byla dokumentována při předběžné analýze a vedla k ukončení randomizace do skupiny s hypotermií. Terapeutická hypotermie dárce kombinovaná s následnou přístrojovou perfuzí nepřinesla další snížení opožděné funkce štěpu (22 % vs. 19 %, RR 1,09, 95% CI 0,85–1,40). Skupiny se mezi sebou nelišily v ročním přežívání štěpů ani v počtu dalších orgánů použitých k transplantaci od jednoho dárce. V souhrnu studie prokázala, že přístrojová hypotermní perfuze ledvinných štěpů od dárce se smrtí mozku zajišťuje lepší protekci před vznikem opožděné funkce štěpu než řízená mírná terapeutická hypotermie dárce. Kombinace obou intervencí nepřináší další benefit.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

Opožděný rozvoj funkce štěpu po transplantaci ledviny je spojen se řadou negativních dopadů, jako je vyšší riziko akutní

rejekce, vyšší morbidita pacientů s potřebou delší hospitalizace, v dlouhodobém kontextu vede k horšímu přežívání štěpů.^{4,5}

Incidence opožděné funkce štěpu se po transplantaci od zemřelého dárce pohybuje mezi 20–30 %, nejde proto o neobvyklou situaci. Mezi rizika nepatří pouze faktory spojené s dárce, roli hraje řada charakteristik příjemce, jako je vysoká senzitivizace, retransplantace, dlouhá doba předchozí dialyzační léčby, diabetes, obezita či vyšší věk.⁴ Přesto je I/R inzult u dárce zásadní, svědčí pro něj například vyšší výskyt opožděné funkce štěpu u marginálních dárce, dlouhé studené ischemie a především násobné riziko u DCD, kdy je štěp vystaven teplé ischemii.⁶ Zlepšení prezervace odebraného štěpu je bezpochyby důležitou cestou ke snížení opožděné funkce štěpu, přestože jsou zkoušeny i další intervence, jako je modifikace imunosuprese příjemce se snížením dávky či odloženým podáním kalcineurinových inhibitorů nebo léčba inhibitory komplementu.⁵ V souladu s prezentovanou studií je hypotermní přístrojová perfuze považována za výhodnější prezervaci než statické zchlazení s potenciálem prodloužení života příjemců, vyšším využitím marginálních dárce a zkrácením doby na čekací listině a přes počáteční vysoké náklady i s ekonomickým benefitem.⁷ V řadě center se přístrojová perfuze stala součástí rutinní klinické praxe a komerčně dostupné přístroje, jako jsou například LifePort® nebo Kidney Assist®, jsou užívány i transplantačními centry v České republice. Další zlepšení mohou přinést modifikace přístrojové perfuze, jako je oxygenovaná hypotermní perfuze nebo normotermní perfuze.^{8–10}

Je třeba zdůraznit, že komentovaná studie se výběrem dárce zásadně lišila od současné praxe v České republice a řadě evropských center. Autoři dominantně zařazovali štěpy od ideálních dárce (průměrný věk 42 let je minimálně o deset let nižší než u dárce v České republice), zcela byli vyloučeni DCD. Především z ekonomických důvodů je u nás hypotermní přístrojová perfuze využívána téměř výhradně u nejrizikovější skupiny DCD, byť zde není efekt na snížení opožděné funkce štěpu konzistentně prokazován.^{11,12} U štěpů s potenciálně těžkým I/R poškozením s rizikem primární afunkce nebo rozvoje neuspokojivé funkce štěpu nelze opominout další důležitý benefit přístrojové perfuze, a to možnost posouzení kvality štěpu a jeho transplantability pomocí zhodnocení perfuzních parametrů či markerů tubulárního poškození v perfuzátu, což nabývá na významu především u nekontrolovaných DCD. V poslední době se u DCD dostává do klinické praxe využití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) s výbornými výsledky.¹³

V souhrnu lze uzavřít, že přístrojová perfuze je účinným způsobem prezervace ledvinného štěpu snižujícím výskyt opožděné funkce štěpu. Její širší použití zatím limitují ekonomické faktory. V rámci prevence opožděné funkce štěpu však nelze opomíjet základní postuláty, jako jsou optimální péče o zemřelého dárce, maximální redukce doby studené ischemie a správné vedení tekutinové léčby peri- a postoperačně u příjemce.

LITERATURA

1. Malinoski D, Saunders C, Swain S, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med* 2023;388:418–426.
2. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med* 2015;373:405–414.
3. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7–19.
4. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011;11:2279–2296.
5. Mannon RB. Acute Kidney Injury in Kidney Transplants: New Insights. *Nephron* 2019;143:193–196.
6. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, et al. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant* 2021;21:3346–3355.
7. Groen H, Moers C, Smits JM, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1824–1830.
8. Husen P, Boffa C, Jochmans I, et al. Oxygenated End-Hypothermic Machine Perfusion in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery* 2021;156:517–525.
9. Jochmans I, Brat A, Davies L, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COM-PARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1653–1662.
10. Oniscu GC, Mehew J, Butler AJ, et al. Improved Organ Utilization and Better Transplant Outcomes With In Situ Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation After Circulatory Death. *Transplantation* 2023;107:438–448.
11. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2010;10:1991–1999.
12. Jochmans I, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2010;252:756–764.
13. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernandez-Ruiz M, et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant* 2019;19:434–447.

Nová doporučení EULAR pro léčbu ANCA asociované vaskulitidy

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al.

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023 Mar 16;ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764.

KLÍČOVÁ SLOVA: avacopan – guidelines – mepolizumab – plazmaferézy – rituximab – vaskulitidy

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou podskupinou primárních systémových vaskulitid, která zahrnuje granulomatózu s polyangiitidou (GPA), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA).¹ Poslední doporučení Evropské revmatologické společnosti (EULAR) pro léčbu AAV byla uveřejněna v roce 2016;² od té doby bylo publikováno mnoho nových výsledků významných klinických studií. Cílem nyní publikovaných doporučení tak bylo aktualizovat a doplnit předchozí verzi o nové poznatky. Doporučení se věnují stanovení diagnózy i léčbě AAV u dospělých pacientů.

Protože rozdělení na „závažné“ a „nezávažné“ vaskulitidy může být zavádějící a vést k nedostatečně intenzivní léčbě pacientů s „nezávažnou“ formou, doporučení EULAR používají termíny „orgán/život ohrožující manifestace“ (např. glomerulonefritida, krvácení do plic, retroorbitální granulom) a „orgán/život neohrožující manifestace“ (např. episkleritida, myozitida nebo nekavitující plicní noduly).

Definovány byly čtyři všeobecné principy péče o pacienty s AAV:

- Pacientům s AAV by měla být nabídnuta nejlepší péče, která musí být založena na sdíleném rozhodování mezi pacientem a lékařem, při uvážení účinnosti, bezpečnosti a nákladů.
- Pacienti by měli mít přístup k informacím zaměřeným na dopad AAV, jejich prognózu, klíčové varující příznaky a léčbu (včetně jejích komplikací).
- U pacientů s AAV by měl být prováděn pravidelný screening nežádoucích účinků léčby i komorbidit. Pro snížení jejich výskytu doporučujeme profylaxi a rady týkající se životního stylu.
- AAV jsou vzácné, heterogenní a potenciálně orgán/život ohrožující choroby a jako takové vyžadují multidiscipli-

nární péči v centrech s dostatečnou specifickou zkušeností s vaskulitidami nebo s rychlým přístupem k nim.

Dále pak bylo formulováno 17 vlastních doporučení:

- Pozitivní biopsie silně podporuje diagnózu vaskulitidy. Doporučujeme biopsie pro pomoc při stanovení nové diagnózy AAV a pro další hodnocení u pacientů s podezřením na relaps vaskulitidy.
- U pacientů s projevy budícími podezření na diagnózu AAV doporučujeme testování na stanovení jak PR3-(proteináza 3), tak MPO(myeloperoxidáza)-ANCA za použití vysoce kvalitní antigen-specifické eseje jako primární testovací metody.
- Pro indukci remise u pacientů s nově diagnostikovanou nebo relabující GPA nebo MPA s orgán nebo život ohrožující chorobou doporučujeme terapii kombinací kortikosteroidů a buď rituximabu, nebo cyklofosfamidů. Rituximab je preferován u relabujícího onemocnění.
- Pro indukci remise u orgán či život neohrožující GPA nebo MPA je doporučena terapie kortikosteroidy a rituximabem. Methotrexát nebo mykofenolát-mofetil mohou být zváženy jako alternativy k rituximabu.
- Jako součást režimů pro indukci remise u GPA nebo MPA doporučujeme terapii perorálními kortikosteroidy v počáteční dávce 50–75 mg prednisonu/den, v závislosti na tělesné hmotnosti. Doporučujeme dále postupnou redukci dávky kortikosteroidů s dosažením dávky 5 mg prednisonu/den do čtyř až pěti měsíců.
- Avacopan v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem může být zvážen v indukční terapii GPA nebo MPA jako součást strategie pro významné snížení expozice kortikosteroidům.
- Plazmaferéza může být zvážena jako součást indukční terapie u GPA nebo MPA pro ty se sérovou koncentrací kreatininu > 300 μmol/l na podkladě aktivní glo-

merulonefritidy. Rutinní užití plazmaferézy pro léčbu alveolárního krvácení u GPA a MPA není doporučeno.

- Pro pacienty s GPA nebo MPA refrakterní na indukční terapii doporučujeme pečlivě znovuzhodnocení stavu a komorbidit a zvážení možností pro další přidanou nebo jinou terapii. Tito pacienti by měli být léčeni v úzké spolupráci s expertními centry nebo by měli být přímo referováni do expertních center.
- Pro udržení remise GPA nebo MPA po indukci remise rituximabem nebo cyklofosfamidem doporučujeme terapii rituximabem. Azathioprin nebo metotrexát mohou být zváženy jako alternativy.
- Doporučujeme, aby udržovací terapie GPA nebo MPA pokračovala 24 až 48 měsíců od navození remise nového onemocnění. Delší trvání terapie by mělo být zváženo u relabujících pacientů nebo u těch se zvýšeným rizikem relapsu, ale v úvahu by měly být vzaty také preference pacienta a rizika pokračující imunosuprese.
- Pro navození remise nově diagnostikované nebo relabující EGPA s orgán nebo život ohrožující manifestací doporučujeme léčbu kombinací vysokodávkovaných kortikosteroidů a cyklofosfamidu. Kombinace vysokodávkovaných kortikosteroidů a rituximabu může být zvážena jako alternativa.
- Pro navození remise nově diagnostikované nebo relabující EGPA bez orgán nebo život ohrožující manifestací doporučujeme léčbu kortikosteroidy.
- Pro navození remise relabující nebo refrakterní EGPA bez orgán nebo život ohrožujících projevů doporučujeme použití mepolizumabu.

- Pro udržení remise EGPA po navození remise orgán nebo život ohrožující choroby by měla být zvážena léčba metotrexátem, azathioprinem, mepolizumabem nebo rituximabem. Pro udržení remise relabující EGPA s orgán nebo život neohrožujícími manifestacemi v době relapsu doporučujeme terapii mepolizumabem.
- Při vedení terapie u pacientů s AAV doporučujeme, aby rozhodování o změnách bylo činěno na podkladě strukturovaného klinického hodnocení stavu spíše než na základě pouhého stanovení ANCA a/nebo počtu CD19⁺ B lymfocytů.
- U pacientů s AAV na terapii rituximabem doporučujeme měření koncentrací imunoglobulinů v séru před každým dalším podáním rituximabu pro odhalení sekundárního imunodeficitu.
- Pro pacienty s AAV, kteří jsou léčeni rituximabem, cyklofosfamidem a/nebo vysokou dávkou kortikosteroidů, doporučujeme co-trimoxazol jako profylaxi proti pneumonii *Pneumocystis jirovecii* i jiným infekcím.

Závěrem autoři shrnují důležité body, kde nám dosud chybějí odpovědi, a navrhuji klíčové otázky a možná témata pro budoucí výzkum u AAV (např. nalezení spolehlivých biomarkerů pro relaps; určení optimální délky trvání léčby kortikosteroidy; studium dlouhodobé prognózy pacientů léčených v indukci avacopanem; nalezení prediktorů dobré odpovědi, remise nebo relapsu apod.).

Přes některé chybějící důkazy byla shoda autorů na jednotlivých doporučeních vysoká a autoři nabádají k implementaci doporučení do klinické praxe.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

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

Komentovaná doporučení EULAR jsou po nefrologických KDIGO z roku 2021³ a doporučeních Americké revmatologické společnosti (ACR) z roku 2021⁴ třetími, která se v krátké době po sobě zabývala léčbou ANCA asociovaných vaskulitid (AAV) a byla již také vzájemně porovnávána.⁵ V tomto komentáři se ale zaměříme zejména na text doporučení EULAR. Kromě nových, samostatně stojících, všeobecných principů péče, které mj. zdůrazňují úlohu pacienta při rozhodování o léčbě a důležitost volného přístupu pacientů k dostatečným informacím, odrážejí změny v doporučeních EULAR zejména recentní poznatky ze studií. Jako první se snaží jasněji definovat místo pro avacopan (inhibitor receptoru pro C5a složku komplementu), který byl úspěšně využit v léčbě AAV místo kortikosteroidů.⁶ Samostatně a nově jsou (oproti roku 2016)² také formulována doporučení pro EGPA, včetně možného využití mepolizumabu, monoklonální protilátky proti IL-5, opět s pozitivními daty ze studií u této vaskulitidy.⁷

Přes určité podobnosti, dané objektivními výsledky klinických studií, jsou doporučení EULAR (i na základě nejnovějších poznatků) asi nejvíce ze všech nakloněna rituximabu. Rituximab-

stavějí na první místo v indukční léčbě orgán/život neohrožující vaskulitidy i v léčbě udržovací (i když vždy jmenují také jiné možnosti) a (stejně jako KDIGO)³ uvádějí rituximab jako alternativu k cyklofosfamidu v indukční léčbě orgán/život ohrožující vaskulitidy. Otázkou je, jak tato doporučení ovlivní naši každodenní praxi – zatímco asi není ani možné, ani nezbytné všechny naše pacienty okamžitě převést na terapii rituximabem, je jistě vhodné naše stávající terapeutické postupy aktualizovat. Autoři tohoto komentáře se domnívají, že rituximab by měl být asi přece jen více než dnes nabízen jako první léčebná možnost zejména u vybraných podskupin pacientů (např. mladších, nebo naopak starších, fragilních pacientů či u pacientů s vysokým rizikem relapsu) a u těchto pacientů také využít i jako první volba v léčbě udržovací, i když náklady na léčbu nelze samozřejmě opomenout. Terapie relabující vaskulitidy se již dnes o rituximab často opírá a změna u této podskupiny tak nebude příliš výrazná.

Úprava v doporučeních EULAR se týká také plazmaferézy, která může být u pacientů s AAV stále indikována v kontextu rychle progredující glomerulonefritidy, hranice pro zvážení

zahájení byla dokonce posunuta již směrem k hodnotě kreatininu 300 $\mu\text{mol/l}$ (v souladu s doporučením, které doprovázelo metaanalýzu studií o plazmaferézách u AAV),⁸ ale plazmaferéza již není obecně doporučována u pacientů s krvácením do plic.

Kromě otázek léčby se všeobecné principy i některá vlastní doporučení věnují také aktivnímu vyhledávání komplikací a nežádoucích účinků terapie, stejně jako možnostem předcházení jejich vzniku. Je třeba myslet na to, že léčba AAC by měla být upravována na základě komplexního klinického posouzení stavu, a ne např. pouze podle změny koncentrace ANCA protilátek bez klinického či jiného laboratorního korelátu aktivity onemocnění – tento bod byl již v předchozí verzi doporučení,² ale možná není vždy striktně dodržován.

Jak autoři doporučení sami v diskusi zdůrazňují, vzhledem k složitosti a variabilitě onemocnění a jeho projevu platí, že jednotný přístup není možné použít úplně u všech a terapii je třeba přizpůsobovat charakteristikám pacienta, jeho komorbiditám, preferenci, vlastnostem léčiva, ale i dostupnosti léčby. U některých podskupin pacientů (např. závažné postižení ledvin, postižení orbit, MPO-ANCA asociovaný intersticiální plicní proces, postižení centrálního nervového systému apod.) může být nutná specifická farmakologická i nefarmakologická intervence či podpůrná terapie, kterým se ale doporučení (zejména pro nedostatek konkrétních dat) blíže nevěnují, stejně jako např. otázce těhotenství. Přesto lze doufat, že nová doporučení a jejich využití v klinické praxi dále vylepší dlouhodobou prognózu pacientů s AAV i jejich kvalitu života.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100: S1–S276.
4. <https://www.vasculitisfoundation.org/2021-acr-vf-gpa-mpa-egpa-guidelines/>
5. Moura MC, Gauckler P, Anders HJ, et al; ERA Immunonephrology Working Group (IWG). Management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 Guidelines/Recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2023 May 10:gfado90. doi: 10.1093/ndt/gfado90. Online ahead of print.
6. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599–609.
7. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–1932.
8. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2022;376:eo64597.

Jsou kalcimimetika zaměnitelná?

Pereira LA, Meng C, Gonc MA, et al. Etelcalcetide controls secondary hyperparathyroidism and raises sclerostin levels in hemodialysis patients previously uncontrolled with cinacalcet.

Nefrologia 2022, <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.11.014>

KLÍČOVÁ SLOVA: cinacalcet – etelcalcetid – fibroblastový růstový faktor 23 – kalcimimetika – parathormon – sekundární hyperparatyreóza

Intravenózní kalcimimetikum etelcalcetid je v klinickém užívání relativně krátce, zatímco zkušenosti s perorálním cinacalcetem jsou již téměř dvacetileté. Registrační studie potvrdily non-inferioritu etelcalcetidu ve všech sledovaných parametrech, v některých dokonce i superioritu. Studií je však stále relativně málo. Komentovaná práce se zaměřila na sledování účinku etelcalcetidu u pacientů, u kterých při léčbě cinacalcetem nebyla sekundární hyperparatyreóza upravena.

Do prospektivního sledování, jehož výsledky přináší komentovaná studie, byli zařazeni prevalentní hemodialyzovaní pacienti se sekundární hyperparatyreózou, která nebyla zvládnuta cinacalcetem podávaným nejméně tři měsíce. K vyřazovacím kritériím patřila léčba bisfosfonáty, kortikosteroidy, antikonvulzivny a denosumabem kdykoliv v minulosti či v současnosti a také naplánovaná transplantace od žijícího dárce.

Léčba etelcalcetidem byla zahájena po týdenní „wash-out“ periodě u 32 pacientů (19 mužů, průměrný věk 60,7 roku, medián délky dialyzačního léčení 82,5 měsíce) a trvala 26 týdnů. Vstupní dávky byly 5 mg i.v. po každé dialýze. Dávky byly upravovány v měsíčních intervalech, ale nebyl stanoven specifikovaný protokol.

Smyslem bylo zjistit, nakolik upraví etelcalcetid hyperparatyreózu u pacientů, kde k úpravě nestačil cinacalcet. Na začátku léčby etelcalcetidem přesahovala sérová koncentrace imunoreaktivního parathormonu (iPTH) 800 pg/ml (tj. přibližně 80 pmol/l). Všichni měli kalcemii nad 2,08 mmol/l. Laboratorní odběry byly prováděny jedenkrát měsíčně, vždy před prostřední hemodialýzou v týdnu, tj. po kratším mezidialyzačním intervalu. Sledována byla

i sérová koncentrace sklerostinu, a to při zahájení léčby a po šesti měsících (Biomedica, ELISA). Koncentrace difuzibilního kalcia v dialyzačním roztoku byla 1,25–1,5 mmol/l. Jiné detaily o dialyzační strategii nejsou ve studii uvedeny.

Studii dokončilo 30 osob. V půlročním sledování zůstala dávka etelcalcetidu stejná, třikrát týdně 5 mg intravenózně, resp. do návratového krevního setu na konci dialýzy. I další zavedený způsob léčby se nezměnil.

Při léčbě etelcalcetidem se sérové koncentrace vápníku (Ca), fosforu (P) a parathormonu (PTH) významně změnily. Průměrná kalcemie (vstupně 2,2 mmol/l) klesla na 2,05 mmol/l; fosfatemie (vstupně 5,4 mg/dl) se snížila na 4,9 mg/dl; koncentrace iPTH se snížila z 1 005 pg/ml na 702 pg/ml (pokles o 30 %). Dávka etelcalcetidu (medián) zůstala beze změny, 5 mg třikrát týdně.

Pokud byla vstupní koncentrace PTH vyšší než 1 000 pg/ml (medián byl 1 231, mezikvartilové rozpětí 1 138–1 612) došlo k poklesu na 763 pmol/l (rozpětí 441–954; $p = 0,012$). Pokud byla vstupní koncentrace PTH nižší než 1 000 pg/ml (ale stále vyšší než 800 pg/ml) (medián 924, rozpětí 830–941), došlo k poklesu na 627 pg/ml (rozpětí 524–752 pg/ml). Cílová koncentrace PTH byla stanovena na 600 pg/ml a dosáhlo jí 25 % vs. 40 % pacientů.

Hypokalcemie ($\text{SCa} < 2 \text{ mmol/l}$) byla zaznamenána ve 40 % (a podle našeho názoru je dána neoptimální doprovodnou terapií, a navíc zbytečně snižuje efekt samotného kalcimimetika). Závažná hypokalcemie byla zaznamenána ve třech případech ($\text{Ca} < 7,5 \text{ mmol/l}$).

Etelcalcetid byl účinný i u pacientů s těžkou sekundární hyperparatyreózou, u kterých předchozí léčba cinacalcetem selhala.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Autoři doložili, že konverze z cinacalcetu na etelcalcetid zlepšila kostní a minerálový metabolismus, který byl sledován uvedenými laboratorními parametry. Na konci studie se významně zvýšil podíl pacientů, kteří splnili doporučení rozmezí laboratorních ukazatelů, například vyhovující koncentraci fosforu $5,5 \text{ mg/dl} = \times 0,3229$, převod na mmol/l ; $5,5 \text{ mg/dl}$ je rovno $1,78 \text{ mmol/l}$) mělo původně 63 % pacientů, po převedení na etelcalcetid se hodnota fosforu nacházela v cílovém rozmezí u 83 % pacientů.

Podle našeho názoru, opřené o znalost patofyziologie, nebyla volba koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku ($1,25\text{--}1,5 \text{ mmol/l}$) úplně šťastná. Považujeme za velmi pravděpodobné, že při koncentraci difuzibilního kalcia v roztoku $1,25 \text{ mmol/l}$ nebyl zcela využit potenciál kalcimimetik. Bohužel se autoři touto diskrepancí nezabývali a neuvedli srovnání mezi pacienty s tím či oním typem roztoku (a neuvedli ani početní zastoupení).

V diskusi autoři zdůrazňují, že doložili zlepšení parametrů při změně perorálního kalcimimetika za parenterální. Své nálezy diskutují s výsledky ostatních studií, většina těchto studií je obsažena v přehledovém článku v prvním čísle letošního ročníku Aktualit v nefrologii.

V práci byly sledovány i sérové koncentrace sklerostinu. Autoři považují své zjištění, že při léčbě etelcalcetidem sérová koncentrace sklerostinu stoupá, za prioritní. Nálezy potvrzují skutečnost, že ve většině průřezových (cross-sectional) studií je sérová koncentrace sklerostinu v inverzní korelaci s PTH, detailní vysvětlení a zejména klinická relevance nejsou nyní známy.

V diskusi o příčině lepších výsledků po převedení léčby z cinacalcetu na etelcalcetid se autoři zamýšlejí nad tím, zda se

alespoň částečně nemůže jednat o nedostatek adherence. Cinacalcet se podává per os a nelze vyloučit, že pacienti, kteří již tak užívají velké množství léků denně, z nejrůznějších důvodů lék vynechají. Navíc jsou popsány nežádoucí gastrointestinální účinky cinacalcetu. Tyto účinky jsou popsány i v registračních studiích pro etelcalcetid, avšak v navazujících tzv. post-marketingových studiích již nežádoucí gastrointestinální účinky pozorovány nebyly.

Laboratorní známky hypokalcemie se vyskytly až u 40 % pacientů, až na úplnou výjimku byla hypokalcemie asymptomatická. Nepřítomnost symptomů však pro efekt léčby nic neznamená – mimo jiné stimulace sekrece PTH a také stimulace růstu příštítných tělísek vlivem hypokalcemie (zejména akutně vzniklé) je též asymptomatická. Navíc při léčbě cinacalcetem je třeba zvažovat ztrátu účinnosti při hypokalcemii (cinacalcet je modulatorem receptoru CaR, tedy pro svůj účinek vyžaduje kalcium, avšak v nižší koncentraci, než by bylo potřeba bez podání cinacalcetu). Etelcalcetid působí na receptor jiným mechanismem, a sice přímou stimulací, de facto nezávislou na sérové koncentraci kalcia.

Autoři neměřili sérové koncentrace FGF-23, což není na překážku praktickým výstupům, resp. výsledkům studie, neboť v běžné praxi se dosud FGF-23 rovněž neměří. Pokud však platí hypotéza autorů o tom, že by pozorované zvýšení sérové koncentrace sklerostinu mohlo být protektivní pro cévní stěnu, je k této hypotéze data o koncentraci FGF-23 třeba doplnit.

Toto však je již další téma. Lze shrnout, že práce přináší další doplnění informací o velmi aktuálním tématu – léčbě kalcimimetiky u pacientů s pokročilou sekundární hyperparatyreózou.

LITERATURA

- Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:156–164.
- Floege J, Tsirtsonis K, Iles J, et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. Kidney Int 2018;93:1475–1482.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006;70:771–780.
- Bouqueneau A, Evenepoel P, Paquot F, et al. Sclerostin within the chronic kidney disease spectrum. Clin Chim Acta 2020;502:84–90.
- Dusilová Sulková S, Pokorná A, Šafařík R. Kalcimimetika v léčbě SHPT – srovnání benefitu perorální a parenterální lékové formy. Aktual v Nefrol 2023;29:27–35.

Případ mladého muže s parainfekční glomerulonefritidou při streptokokové infekci

MUDr. Natálie Sofie Fenclová¹, doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.²

¹ I. interní klinika FN Plzeň

² LF UK v Plzni

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – glomerulonefritida – hematurie – infekční endokarditida – proteinurie – *Streptococcus mitis*

Třicetiletý pacient, kuřák, v předchorobí vážně nestonající, se dostavil na Urgentní příjem Fakultní nemocnice Plzeň v lednu 2023 pro polymorfní potíže trvající tři měsíce. Pacient udával nezamýšlenou významnou ztrátu hmotnosti o dvacet kilogramů za tři měsíce, dyspepsie, zvracení, celkovou nevykonnost, měsíc trvající zimnice, třesavky, bolesti kloubů, svalů. Praktický lékař vyšetřil pacienta již ambulantně a pro výše uvedené doplnil gastroscopické vyšetření (s normálním nálezem v horních částech trávicí trubice) a následně doporučil psychologické/psychiatrické vyšetření. Nicméně pro další horšení stavu pacient vyhledal pomoc cestou akutní interní ambulance urgentního příjmu.

Při vstupním laboratorním vyšetření se objevily známky renální dysfunkce (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 0,5 ml/s/1,73 m²), elevace C-reaktivního proteinu (CRP) 130 mg/l s hraničním prokalcitoninem (PCT 0,5 mg/l), bez leukocytózy, anémie s rysy anémií chronických chorob, nefritický močový nález (přítomnost erytrocyturie, proteinurie 0,6 g/l) se zachovanou diurézou. Pacienta jsme přijali na standardní oddělení k další diagnostice. S myšlenkou na rychle progredující selhání ledvin byla doplněna imunologie, která vyšla pouze s hraniční pozitivitou antinukleárních (ANA) protilátek, jinak s negativním výsledkem, C3, C4 v rozmezích normy, elektroforéza sérových bílkovin (ELFO) charakteru subakutního zánětu.

Zároveň dále probíhala diagnostika zmiňovaných infekčních symptomů (zimnice, třesavky, subfebrilie, bolesti kloubů, svalů). Odebrali jsme hemokultury, které vyšly pozitivně s průkazem *Streptococcus mitis*. Pacient byl po domluvě s mikrobiology zajištěn ampicilinem v mono-

terapii v dávkách redukováných s ohledem na přítomnost renální insuficience (celkově 6 g ampicilinu/den). Na již provedené výpočetní tomografii (CT) břicha radiologové popsali nález splenomegalie s vícečetnými infarktovými změnami subkapsulárně, hepatomegalii. Po těchto nálezech vzrostlo podezření na probíhající infekční endokarditidu. Doplnili jsme jícnovou echokardiografii s nálezem destruované aortální chlopně, těžké aortální regurgitace, tvořících se abscesů v oblasti výtokového traktu levé komory. Po domluvě s kardiokirurgy, kardiologem byla doplněna CT angiografie (CTAG) koronárních tepen, srdce a ascendentní aorty, kde se potvrdily vícečetné vyprázdněné abscesy v okolí anulu aortální chlopně, drobná komunikace s pravou komorou. Pacient byl po celou dobu zcela hemodynamicky stabilní, bez významných projevů srdečního selhání, bez jiných známek periferních embolizací. Primárním infekčním fokusem se u takto mladého pacienta (dle anamnézy negativní intravenózní narkomanie) stala kariézní dentice, stomatolog provedl extrakci čtyř zubů. Po domluvě s kardiokirurgy byl pacient po týdenní hospitalizaci na interním oddělení přeložen k akutnímu výkonu na kardiokirurgickou kliniku. Před překladem jsme zaznamenali další progresi renální insuficience (eGFR 0,35 ml/s/1,73 m²), zánětlivé parametry dále v klesajícím trendu.

V únoru kardiokirurgové provedli náhradu aortální chlopně biologickou protézou, uzavřeli subanulární abscesovou dutinu a ve stejný operační den pacienta revidovali pro zvýšené krevní ztráty, zdroj krvácení nekomplikovaně ošetřili. Po několika dnech pacient pro doplňující se perkardiální výpotek s hrozcí tamponádou podstoupil drenáž. Během postoperačního období došlo k další progresi

renální dysfunkce (eGFR 0,2 ml/s/1,73 m²), přechodně trvala oligurie, stav si ale nevyžádal náhradu funkce ledvin. Mikroskopicky se prokázal masivní nález bakterií z aortální chlopně, při polymerázové řetězové reakci (PCR) potvrzen *Streptococcus mitis*. Dále docházelo k postupné obnově renálních funkcí, pacient se zlepšil, mobilizoval se a po dvaceti dnech byl přeložen zpět na interní lůžko.

Při kontrolním laboratorním vyšetření přetrvávaly nízké zánětlivé parametry, docházelo k parciální obnově renálních funkcí (eGFR 0,5 ml/s/1,73 m²). Kontrolní echokardiografické vyšetření před plánovanou dimisí však nově ukázalo poruchy kinetiky v oblasti spodní/přední stěny a septa s ejekční frakcí levé komory (EF LK) 35–40 %. Byla

proto provedena koronarografie s vyloučením významné stenózy (pouze v periférii gracilní *ramus interventricularis anterior* [RIA] za hrotem, pravděpodobně reziduum po periferní embolizaci při infekční endokarditidě). Nastavili jsme léčbu chronického onemocnění ledvin a srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) včetně inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), betablokátoru, inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2). Pacienta propouštíme v březnu do následné rehabilitační péče a do péče ambulantních specialistů. Pacient byl objednan k další dispenzarizaci do nefrologické ambulance s odstupem tří týdnů. Dle záznamu se však na plánovanou kontrolu nedostavil.

KOMENTÁŘ

Abychom mohli uvedenou kazuistiku opatřit bezrozpornou nefrologickou diagnózou, potřebovali bychom znát histologický nález. Důvodů, proč nebyla biopsie provedena, je níméně hned několik: poměrně záhy se ukázalo, že renální projevy jsou druhotné a pro pacientův další osud je zásadní neodkladná kardiokirurgická operace; za podmínek pokračující systémové infekce byla jakákoli imunomodulační léčba (pokud by i z biopsie vyplynula) zcela nemyslitelná, a konečně, poté, co předchozí překážky pominuly, pacient přestal docházet na kontroly.

Přesto je možné zpětně rekonstruovat průběh onemocnění a stanovit velmi pravděpodobnou diagnózu jen na základě znalosti výsledků laboratorních, mikrobiologických a zobrazovacích vyšetření. Prakticky jedinou diagnózou, která je ve shodě se všemi popsány okolnostmi, je jednotka označovaná jako glomerulonefritida asociovaná s infekcí (IAGN). Terminologická nejednoznačnost spojená s IAGN odráží dosažený pokrok v oblasti metodiky (molekulární a histologické techniky) i změny spektra nemocných (úroveň zdravotní péče, stárnutí populace). Z klinického pohledu má smysl především rozdělení na dva typy, které je založeno na odlišném klinickém chování, imunopatologickém obraze, a tím i léčebných postupech a prognóze.

Klasickou formou IAGN je akutní poststreptokoková (také postinfekční) glomerulonefritida. Ačkoliv je poststreptokokové glomerulonefritidě tradičně věnována celá kapitola v učebnicích, většina nefrologů má s tímto onemocněním pramalou zkušenost. Postihuje především mladé osoby (dětí), často probíhá subklinicky a její výskyt celkově klesá s narůstající životní úrovní a dostupností antibiotik. Název odkazuje na skutečnost, že se klinický obraz rozvíjí typicky až s odstupem několika týdnů po odeznění infekce. *Conditio sine qua non* je infekce specifickým (nefritogenním) kmenem hemolytického streptokoka. Patologický mechanismus zahrnuje tvorbu imunokomplexů s depozicí v glomerulární membráně a aktivaci komplementu, tomu odpovídá obraz endokapilární proliferace ve světelném mikroskopu.¹ Žádná specifická léčba není známa, a nebývá ani zapotřebí, prognóza onemocnění je ve většině případů příznivá (ve smyslu zachování renální funkce).²

Druhou formou IAGN je parainfekční glomerulonefritida přicházející ve dvou typických variantách jako glomerulonef-

ritida asociovaná se stafylokoky a glomerulonefritida provázející infekční endokarditidu. Pro úplnost je třeba dodat, že glomerulonefritida může provázet i některé virové (hepatitida B a C, HIV) a parazitární (*Schistosoma*, *Echinococcus*) infekce. Společné pro obě varianty je rychle progredující selhání ledvin, nález endokapilární (mezangiální) proliferace a běžně i přítomnost glomerulárních nekrotizací či srpků. I v případě parainfekční glomerulonefritidy se zřejmě uplatňuje imunokomplexový mechanismus.³ Kromě agresivního klinického a histologického obrazu je tak zásadním rozdílem oproti poststreptokokové glomerulonefritidě také pokračující aktivní infekce v době diagnózy. Specifická léčba parainfekční glomerulonefritidy není známa a pokusy ovlivnit průběh pomocí imunosuprese (navzdory zjevnému riziku fatální infekce) nevedly k průkaznému zlepšení nepříznivé prognózy pacientů.⁴ Léčebná opatření by se měla zaměřit na zvládnutí probíhající infekce.

Popsaný případ mladého muže s (pravděpodobnou) parainfekční glomerulonefritidou při endokarditidě způsobené viridujícím streptokokem se v objektivním pohledu nejvíce jako vysloveně raritní. Pocit určité neobvyklosti nebo mimořádnosti, který v nás přesto zanechal, vyplývá spíše z faktu, že pacient byl původně přijat s přesvědčivými známkami rychle progredující glomerulonefritidy, aby nám poté z naší diagnostické škatulky nečekaně unikl. Zatímco u nejasných případů jsme na překvapivé zvraty připraveni, u těch zjevných nikoli. A máloco skutečnosti odpouštíme tak neochotně jako vlastní chybný úsudek.

Níméně i tak několik aspektů tohoto případu stojí za pozornost a přináší poučení. IAGN může imitovat jiné (primární) glomerulonefritidy, zejména IgA vaskulitidu (a to včetně charakteristického kožního výsevu a IgA depozice v biopsii) nebo granulomatózu s polyangiitidou (včetně ANCA pozitivitu a pauciimunní nekrotizující glomerulitidy).³ U našeho pacienta byly kromě nefritického močového nálezu a pokročilé renální dysfunkce zavádějící především systémové projevy. Parainfekční glomerulonefritida se může vyvinout i při streptokokové infekci, pokud je průběh protrahovaný a nejedná se o nefritogenní kmen hemolytického streptokoka. V obecnější rovině je také

třeba zdůraznit, že infekční endokarditidou může onemocnět i mladý, dosud zdravý člověk s intaktním chlopenním apará-

tem, a nakonec že těžká chlopenní vada (destrukce chlopně) nemusí být spojena se slyšitelným šelestem.

LITERATURA

1. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:32–50.
2. Roy S, Murphy WM, Arant BS Jr. Poststreptococcal crescentic glomerulonephritis in children: comparison of quintuple therapy versus supportive care. *J Pediatr* 1981;98:403–410.
3. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013; 83:792–803.
4. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:187–195.

ROZŠIŘTE JEJICH SVĚT



Poskytněte více volnosti svým pacientům s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS) podáním infuze 1× za 8 týdnů.**

**PŘEDSTAVUJEME
ULTOMIRIS® 100 mg/ml*¹**

ULTOMIRIS® 100 mg/ml* je vylepšená formulace přípravku ULTOMIRIS®, která vašim pacientům s aHUS zkrátí čas na podání infuze^{†, 1}

* Ultomiris® je nyní dostupný v síle 300 mg/3 ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku.

** Počínaje 2 týdny po nasycovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

† Ve srovnání s přípravou a podáváním ULTOMIRIS® 10 mg/ml (ULTOMIRIS® 300 mg/30 ml) zkracuje ULTOMIRIS® 100 mg/ml dobu každého podání infuze s udržovací dávkou o více než 60 minut.

1. ULTOMIRIS® (ravulizumab). Souhrnná informace o přípravku, datum poslední revize textu: 03/2023.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ULTOMIRIS®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok.

Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje ravulizumabum 1 100 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (10 mg/ml). **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS nebo gMG: Nasycovací dávka a následné udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. U pacientů přecházejících z ekulizumabu na ravulizumab se má nasycovací dávka ravulizumabu podat za 2 týdny po poslední infuzi ekulizumabu a udržovací dávky se poté podávají jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS a gMG ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 μ m filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy. (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevléčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů

léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou průjem, nevolnost, zvracení, nazofaryngitida a bolest hlavy. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů v klinických hodnoceních jsou meningokoková infekce a meningokoková sepsi. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, průjem, nevolnost, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): závrť, bolest břicha, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, bolest zad, artralgie, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, astenie; Pediatrická populace: U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS (zařazených do pediatrických studií) byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha a nazofaryngitida, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Držitel rozhodnutí o registraci: Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003.

Datum první registrace: 2. července 2019.

Datum poslední revize textu: 03/2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Hlášení nežádoucích účinků:

Státní ústav pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

spustili jsme **NOVÝ WEB**



ReMedia



pro předplatitele
přístup do kompletního
digitálního archivu

aktuální informace
z oblasti medicíny a farmacie

články předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na...

Navštivte nás na **WWW.REMEDIA.CZ**



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**