

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XXI | říjen 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 Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Úloha blokády mineralokortikoidních receptorů
v progresi chronického onemocnění ledvin
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

NÁZOR HOSTA

- 7** Renální toxicita cílené léčby v onkologii
PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 14** Studie CONVINCENCE: Vliv hemodiafiltrace nebo dialýzy
na mortalitu pacientů se selháním ledvin
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
- 18** Dlouhodobý efekt migalastatu na kardiální, cerebrovaskulární
a renální ukazatele pacientů s Fabryho chorobou
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 20** Přínos nových dialyzačních membrán a adsorpčních
technik k extrakorporálnímu odstraňování myoglobinu
u pacientů s rhabdomyolýzou a akutním selháním ledvin
MUDr. Jiří Orság, Ph.D.
- 23** Dialyzační neurotrauma – téma významné
pro akutní i chronické stavy
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
- 25** Doporučení k léčbě vysokého krevního tlaku Evropské
společnosti pro hypertenzi podporované Evropskou renální
asociací (ERA) a Mezinárodní společností pro hypertenzi (ISH)
Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
- 28** Zilebesiran – léčba hypertenze pomocí interference RNA
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 31** Účinnost a bezpečnost lumasiranu u dětí s primární hyperoxalurií
typu 1: 12měsíční analýza fáze 3 studie ILLUMINATE-B
Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

KAZUISTIKY

- 33** Parainfekční glomerulonefritida s depozity IGA
*MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.;
MUDr. Martin Havrda, MHA; MUDr. Olga Snížková; doc. MUDr. Eva
Honsová; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*
- 37** Nečekaná příčina chronického onemocnění ledvin
a její závažné non-renální důsledky
MUDr. Daniela Chobolová, prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

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

ČK 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.

Úloha blokády mineralokortikoidních receptorů v progresi chronického onemocnění ledvin

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

Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

SOUHRN

Nová generace vysoce selektivních inhibitorů mineralokortikoidních receptorů zastoupená nesteroidním přípravkem finerenonem představuje další významný posun v ovlivnění patogenetických mechanismů progresu chronického onemocnění ledvin. Finerenon díky farmakokinetickému a farmakodynamickému profilu vysoce účinně ovlivňuje expresi genů majících úlohu v prozánětlivých a profibrotických procesech, současně s minimálním výskytem nežádoucích účinků.

KLÍČOVÁ SLOVA: finerenon – mineralokortikoidní receptor – progresu chronického onemocnění ledvin – systém renin-angiotenzin-aldosteron

Úvod

Přítomnost a současná progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) jsou asociovány s exponenciálním růstem kardiovaskulárního rizika, se závažnými důsledky v podobě následné kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality. V posledních letech došlo k významnému posunu v pochopení komplexních patofyziologických mechanismů progresu kardioresálních onemocnění s možností zavedení modifikovaných léčebných postupů. Klíčový patogenetický mechanismus v negativním průběhu kardioresálních onemocnění představuje nadměrná aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). V ledvinách dochází z důvodu nadměrné aktivace RAAS k hemodynamickým změnám, jež vedou k navození intraglomerulární hypertenze. Zvýšený glomerulární tlak je spojen se vzestupem proteinurie s postupným rozvojem glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, s progresí chronického onemocnění ledvin s jejich následným selháním. Zavedení léčby inhibitory RAAS, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) vede i přes úvodní pokles glomerulární filtrace (GFR) k dlouhodobé stabilizaci renální funkce a zpomalení progresu poklesu GFR. Snaha o intenzivnější blokádu systému RAAS kombinací ACEI a ARB nebyla úspěšná, zejména z důvodu zvýšeného výskytu hyperkalemie a akutního poškození ledvin.¹

Další skupinu léků posilující efekt inhibice systému RAAS představují glifloziny (inhibitory sodíko-glukózo-vého kotransportéru 2 [SGLT2]) s prokázanými kardio-protectivními a nefroprotectivními účinky. Hlavní renoprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnovení tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek GFR navzdory malým výkyvům hodnot krevního tlaku a plazmatického objemu udržována na relativně konstantní úrovni. Působením inhibitorů SGLT2 dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast *macula densa* vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze. Tento iniciální, funkční pokles GFR je hemodynamickým fenoménem, jenž připomíná efekt inhibitorů RAAS, který je asociován s dlouhotrvající nefroprotekcí a je reverzibilní po přerušení podávání gliflozinů.² Kardioprotektivní efekt gliflozinů je přisuzován zejména jejich diuretickému a natriuretickému účinku, jenž vede k poklesu krevního tlaku a snížení tělesné hmotnosti.

Úloha mineralokortikoidních receptorů u CKD

Navzdory terapeutické blokáde RAAS pomocí ACEI nebo ARB přibývá důkazů o přetrvávající zvýšené hodnotě al-

dosteronu z důvodu nadměrné aktivace mineralokortikoidních receptorů (MR) u pacientů s CKD. Zvýšená aktivace MR přispívá k prozánětlivému a profibrotickému účinku a determinuje tak progresi CKD a s ní spojené zvýšení morbidita a mortality.³⁻⁵ V experimentálních studiích na potkanech navodila infuzní aplikace aldosteronu zvýšenou aktivitu nikotinamidadenindinukleotidfosfát (NADPH) oxidázy s tvorbou reaktivních forem kyslíku a přímou stimulaci tvorby superoxidových aniontů v mezangiálních buňkách.^{6,7} Aldosteron také podporuje apoptózu v mezangiu a následně stimuluje syntézu kolagenu v mezangiálních buňkách *in vivo* a také *in vitro*.^{8,9} Dále způsobuje poškození podocytů a endoteliální dysfunkci s navozením proteinurie, zvyšuje rovněž oxidační stres v cévním řečišti. V srdci aldosteron způsobuje apoptózu kardiomyocytů a fibrózu myokardu, jež vedou k abnormální srdeční remodelaci a poruše kontraktility.¹⁰⁻¹²

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Zavedení antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) do klinické praxe spadá do konce 50. let 20. století, kdy americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil první steroidní MRA spironolakton. Spironolakton byl v roce 1957 zaveden jako diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. O více než 40 let později byl schválen jeho selektivnější derivát eplerenon. Koncem 90. let minulého století byly oba přípravky doporučovány v kombinační léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí a rezistentní hypertenze s příznivým efektem na KV morbiditu a mortalitu. Hlavním limitem preskripce těchto přípravků v praxi je zvyšující se výskyt epizod hyperkalemie s klesající glomerulární filtrací a dále riziko rozvoje akutního poškození ledvin. Nezanedbatelný je také výskyt nežádoucích antiandrogeních a progestagenních účinků, jako jsou gynekomastie a erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen.¹³

Novou třídou MRA jsou látky nesteroidní chemické struktury, jejichž prvním zástupcem je finerenon. Ten se v současné době začíná v Evropě dostávat do klinické praxe. Finerenon představuje nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou. MR patří mezi intracelulární receptory spolu s receptory pro androgeny, estrogeny, gestageny a glukokortikoidy. Jeho přirozeným agonistou je aldosteron, nicméně stejnou afinitu k němu vykazuje kortizol a progesteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání. Prozatím bylo identifikováno 22 kofaktorů asociovaných s MR, které determinují plnou transkripční odpověď na jeho aktivaci. Finerenon se na MR váže jiným způsobem než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů participujících na expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání.¹⁴

Po perorálním podání je finerenon rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací mezi 30 a 75 minutami po podání nalačno, potrava jeho absorpci ale významně neovlivňuje. Jeho biologická dostupnost se pohybuje kolem 43 % z důvodu first-pass metabolismu ve střevním epitelu a játrech. Distribuční objem je 53 l, vazba na plazmatický albumin dosahuje 92 %. Pro jeho účinek je významný i poměr tkáňové distribuce mezi ledvinami a myokardem, který je zhruba vyrovnaný. Toto představuje značný rozdíl oproti selektivním MRA, které mají výrazně vyšší afinitu k renální tkáni. Metabolismus finerenonu se odehrává z 90 % na cytochromu P450 3A4, zbývající část je metabolizována především na CYP 2C8. Exkrece metabolitů se děje z 80 % močí s poločasem 2–3 hodiny.¹⁵

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu perorálně jednou denně. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalemií. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l. Při hodnotách kalemie 4,8–5,0 mmol/l lze zvážit zahájení při dalším sledování kalemie během prvních čtyř týdnů. Při kalemií převyšující 5,0 mmol/l nemá být léčba zahajována. Pokud jde o renální funkci, při hodnotě eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² se léčba zahajuje dávkou 20 mg jedenkrát denně. Při hodnotě eGFR < 60 ml/min/1,73 m² volíme jako úvodní dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR ≤ 25 ml/min/1,73 m² není doporučeno léčbu zahajovat.

Po prvních čtyřech týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalemií a eGFR k rozhodnutí, zda lze v léčbě pokračovat, respektive zda je možné zvýšit dávku na 20 mg. Pokračování léčby je možné při eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² a při kalemií $\leq 5,5$ mmol/l. Pokud kalemie dosahuje hodnoty $\leq 4,8$ mmol/l, dávka se zvyšuje nebo se ponechává na 20 mg. Pokud je kalemie v rozmezí 4,8–5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalemií ($> 5,5$ mmol/l), může se začít po jejím poklesu $\leq 5,0$ mmol/l dávkou 10 mg jednou denně.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu závislým na dávce byla hyperkalemie. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % pacientů léčených finerenonem oproti 6,9 % užívajících placebo. Mezi další iontové dysbalance s častějším výskytem patří hyponatremie, dále pak hyperurikemie. Z alergických reakcí se může vyskytnout kožní symptomatologie (svědění). Z důvodu farmakodynamických lékových interakcí s potenciací hyperkalemizujícího účinku není vhodné kombinovat finerenon s jinými antagonisty aldosteronu (spironolakton, eplerenon) nebo s klasickými kalium šetřícími diuretiky, např. s amiloridem nebo triamterenem.

Výsledky klinických studií s finerenonem

Redukce progresu renální dysfunkce a kardiovaskulární morbidita a mortality byla u pacientů s diabetem 2. typu a klinickou diagnózou diabetického onemocnění ledvin (DKD) (definovaného perzistující albuminurií při léčbě

ACEI nebo ARB podávanými v maximální tolerované dávce) studována ve dvou placebem kontrolovaných, multicentrických randomizovaných a dvojitě zaslepených studiích fáze III klinického hodnocení FIDELIO-DKD (Finerenone in reducing kidney failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease) a FIGARO-DKD (Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease).¹⁶

Ve studii FIDELIO-DKD bylo randomizováno 5 734 diabetiků 2. typu s CKD s albuminurií 30–300 mg/g kreatininu (poměr exkrece albuminu a kreatininu [ACR]), eGFR 0,41–1 ml/s/1,73 m² a diabetickou retinopatií nebo ACR 300–5 000 mg/g a eGFR 0,41–1,25 ml/s/1,73 m² k léčbě finerenonem nebo placebem. Před vstupem do studie museli být všichni pacienti léčeni ACEI nebo ARB v maximální dávce doporučené výrobcem (pokud tato dávka nevyvolávala nepříjemné nežádoucí účinky). Primárním složeným cílovým parametrem byl trvalý pokles eGFR o ≥ 40 % proti vstupní hodnotě nebo selhání ledvin nebo úmrtí ve vztahu k onemocnění ledvin. Sekundární kompozitní parametr sestával z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Průměrný věk pacientů ve studii byl 65,6 roku, 70 % z nich byli muži, 63 % běloši, 25 % Asiaté. Diabetes trval u pacientů v průměru více než 16 let, kompenzace diabetu i kontrola krevního tlaku byly uspokojivé. Průměrná eGFR činila 0,73 ml/s/1,73 m², průměrná albuminurie 852 mg/g kreatininu. Pacienti v aktivní i placebové větvi se nelišili ve vstupních charakteristikách, více než 98 % pacientů bylo léčeno ACEI nebo ARB v maximální doporučené dávce. Po střední době sledování 2,6 roku se primární cílový parametr vyskytl u 17,8 % pacientů léčených finerenonem a u 21,1 % pacientů v placebové větvi (poměr rizik [HR] 0,82, $p = 0,001$). U pacientů léčených finerenonem došlo ve srovnání s pacienty léčenými placebem k většímu (o 31 %) poklesu poměru ACR v moči. Hlavní sekundární (kardiovaskulární) cílový parametr se vyskytl u 13 % pacientů užívajících finerenon a u 14,8 % pacientů v placebové větvi (HR 0,86, $p = 0,03$). Výskyt nežádoucích účinků byl podobný v aktivní i placebové větvi, pacienti léčení finerenonem měli ve srovnání s pacienty léčenými placebem (2,3 % vs. 0,9 %) častěji hyperkalemii. Do studie FIDELIO-DKD nebyli zařazeni normoalbuminuričtí pacienti s diabetem a také pacienti s chronickým onemocněním ledvin jiné etiologie. Nevíme tedy, zda by mohl být finerenon účinný i u těchto pacientů.

Renoprotektivní účinky finerenonu byly potvrzeny i u pacientů s nižším renálním rizikem v primárně kardio-

vaskulární studii FIGARO-DKD.¹⁷ Studie randomizovala 7 437 pacientů s diabetem 2. typu léčených inhibitory RAAS s ACR 30–300 mg/g a eGFR 0,41–1,5 ml/s/1,73 m² nebo s ACR 300–5 000 mg/g a s eGFR vyšší než 1 ml/s/1,73 m² k léčbě finerenonem 10 mg denně nebo placebem. Finerenon příznivě ovlivnil nejen primární i sekundární cílové parametry, ale také významně (o 23 %) snížil riziko ≥ 57 % poklesu eGFR. Efekt finerenonu byl více vyjádřen u pacientů s vyšší albuminurií a není vázán na kompenzaci diabetu. Finerenon tedy snižuje progresi renální insuficience u pacientů s vyšším i nižším kardiovaskulárním rizikem, tedy již od časných stadií CKD.

Nedávno publikovaná kombinovaná analýza FIDELITY (souhrnná analýza studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD) se zaměřila na účinnost a bezpečnost finerenonu vzhledem k renálním cílovým parametrům. U 13 026 pacientů s mediánem sledování tři roky finerenon významně snížil riziko kompozitního cílového parametru v oblasti ledvin (doba do selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % nebo více oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z ledvinových příčin) o 23 % oproti placebu. Finerenon významně snížil riziko rozvoje konečného stadia onemocnění ledvin o 20 % oproti placebu.¹⁸ Obávaný rozvoj hyperkalemie se vyskytl pouze u 1,7 % pacientů, s nutností vysazení přípravku.

Závěr

U pacientů s DKD a významným snížením glomerulární filtrace léčených inhibitory RAAS vedla léčba finerenonem ke statisticky významnému poklesu výskytu renálních i kardiovaskulárních příhod. Příznivý vliv na progresi renální insuficience byl patrný již po roce léčby, kardiovaskulární příhody byly ovlivněny již po jednom měsíci léčby. Pokud se pozitivní účinky finerenonu podaří přenést i na pacienty s nediabetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND), mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátorů RAAS, MRA a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem terapie CKD.

Velmi pozitivní zprávou je, že od 1. 9. 2023 byl k preskripci s úhradou schválen přípravek finerenonu Keren-dia 10 mg či 20 mg. Finerenon bude hrazen jako přídatná terapie u pacientů s diabetem 2. typu se současným DKD 3. a 4. stupně, s eGFR 25–60 ml/min/1,73 m², s ACR alespoň 300 mg/g, kteří jsou 1) léčeni maximálně tolerovanou dávkou ACEI nebo ARB, u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem; 2) léčeni maximálně tolerovanou dávkou ACEI nebo ARB a gliflozinem. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude hrazena maximálně jedna tableta denně. Léčba finerenonem bude hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m² nebo do transplantace ledviny.

LITERATURA

1. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.
2. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2

diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.

3. Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *Int J Mol Sci* 2022;24:570.

4. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2023;36:1135–1167.
5. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol* 2021;52:209–216.
6. Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2004;43:841–848.
7. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cell. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2906–2912.
8. Mathew JT, Patni H, Chaudhary AN, et al. Aldosterone induces mesangial cells apoptosis both in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F73–F81.
9. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, et al. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:809–820.
10. Thum T, Schmitter K, Fleissner F, et al. Impairment of endothelial progenitor cells function nad vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J* 2011;32:1275–1286.
11. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res* 2013;50:89–99.
12. DeFronzo RA, Bakris GL. Modifying chronic kidney disease progression with the mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1197–1205.
13. Georgianos P, Agarwal R. The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Am J Hypertens* 2023;36:135–143.
14. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42:152–161.
15. Gonzáles-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023;55:502–513.
16. Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15:501–513.
17. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2021;143:540–552.
18. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023;103:196–206.

Renální toxicita cílené léčby v onkologii

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Renální toxicita onkologické farmakoterapie je relativně častým fenoménem, a to nejen u cytostatik, ale rovněž u novějších cílených onkologických léků. Toxické účinky mohou postihnout jak glomerulární cévy a podocyty, tak i tubulární buňky a intersticiu a mohou způsobit jak zhoršení glomerulární filtrace, tak i poškození tubulárních funkcí. V článku jsou popsány nejčastější renální nežádoucí projevy léků ze skupin inhibitorů angiogeneze, blokátorů epidermálního růstového faktoru, inhibitorů BCR-ABL, inhibitorů BRAF a dalších tyrozinkinázových inhibitorů. Jsou zmíněny rovněž inhibitory proteazomu a imunomodulátory používané v terapii mnohočetného myelomu a inhibitory cyklin-dependentních kináz. Závěrem jsou uvedeny specifické nežádoucí účinky inhibitorů imunitních kontrolních bodů. Kromě stručné patogeneze zmiňujeme i preventivní postupy a doporučení pro léčbu některých forem nefrotoxicity cílené onkologické léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA: blokátory epidermálního růstového faktoru - inhibitory angiogeneze - inhibitory cyklin-dependentních kináz - inhibitory imunitních kontrolních bodů - monoklonální protilátky - nefrotoxicita - tyrozinkinázové inhibitory

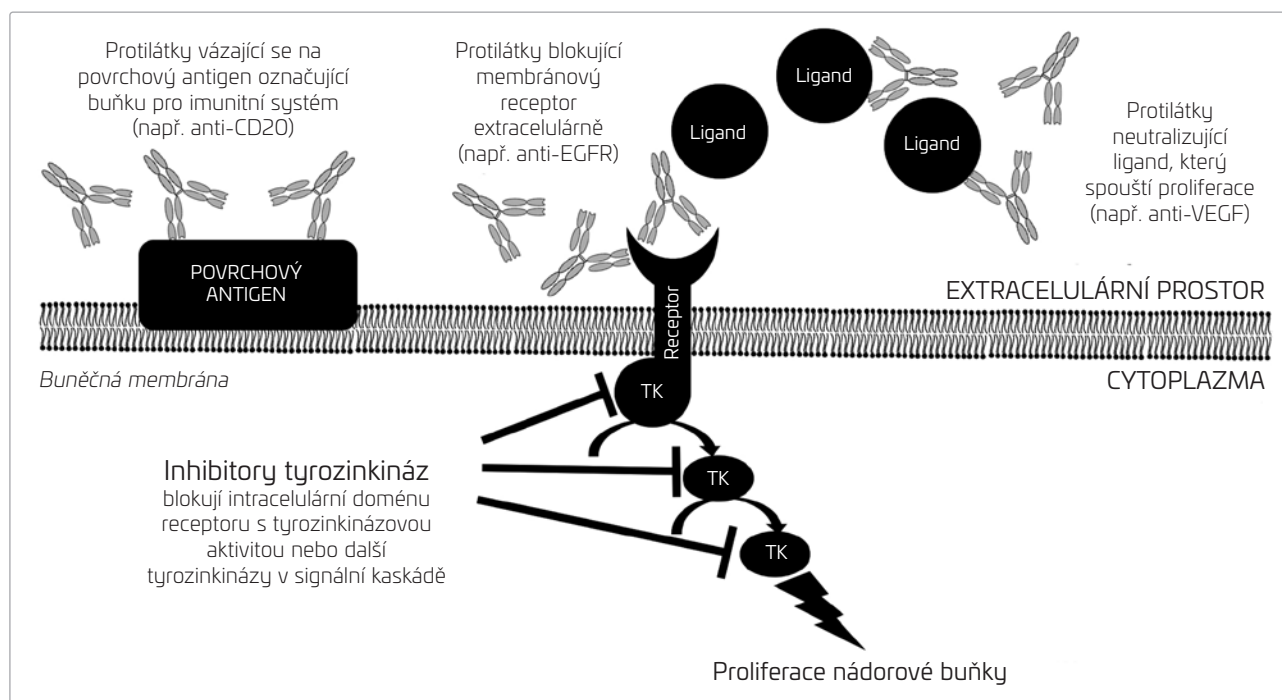
Úvod

Výskyt akutního poškození ledvin (AKI) je u onkologických pacientů přibližně třikrát častější než u celkové populace.¹ K obvyklým příčinám rozvoje AKI zde přistupují i specificky onkologické příčiny, jako je syndrom nádorového rozpadu, paraneoplastická nefropatie rozvíjející se nejčastěji u plicních a gastrointestinálních nádorů, myelomová ledvina, lymfomová infiltrace a další.¹⁻³ V neposlední řadě se pak na zvýšené frekvenci výskytu AKI podílí i protinádorová léčba s nefrotoxickým potenciálem.¹ V některých případech tak není jednoduché rozlišit mezi paraneoplastickou a polékovou příčinou AKI bez přistoupení k renální biopsii.⁴ V následujícím textu se budeme věnovat nefrotoxicitě „novějších“ cílených léčiv používaných v onkologické terapii, především monoklonálních protilátek a tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Stranou ponecháme „klasickou“ cytotoxickou chemoterapii, o které bylo v této souvislosti publikováno velké množství literatury.³

Mezi rizikové faktory pro rozvoj nefrotoxicity patří především vyšší věk, ženské pohlaví, hypertenze, diabetes mellitus, hypoalbuminemie, volumová deplece (připomeňme často úporné průjemy jako skupinový nežádoucí účinek většiny TKI),⁵ případně srdeční selhávání a preexistující chronické onemocnění ledvin (CKD).⁶ Při úvahách

o nefrotoxicitě onkologických léků je vždy třeba myslet i na další potenciálně nefrotoxickou farmakoterapii, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), inhibitory protonových pump (PPI), kontrastní látky, bisfosfonáty, nefrotoxická antibiotika a další.^{3,7} Je vhodné rovněž zjistit, zda pacient neužívá potenciálně nefrotoxické bylinné přípravky či jiné volně prodejné léčivé přípravky (OTC).⁸

Jako cílenou léčbu v onkologii označujeme především léky, které selektivně inhibují proteiny v patologicky aktivovaných signálních kaskádách spouštějících proliferaci nádorových buněk, případně takto označujeme léky, které se váží na konkrétní antigen na povrchu nádorové buňky a aktivují proti ní imunitní odpověď. V současné době je dostupná celá řada monoklonálních protilátek a malých molekul TKI, které cílí na stejné signální kaskády, ale na jiném místě (extracelulárně nebo intracelulárně). Hovoříme tak o terapii zaměřené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a podobně. Zatímco farmakokinetické vlastnosti těchto léčiv jsou dány charakterem molekuly a TKI jsou v tomto ohledu dramaticky odlišné od protilátek,⁵ farmakodynamické vlastnosti, včetně nežádoucích účinků, lze často spíše odvodit od jejich molekulárních cílů. Proto budeme v některých případech dále v textu léky dělit spíše podle cílových signálních kaskád, které inhibují, než podle



OBR. 1 Schematické znázornění molekulárních cílů monoklonálních proti-látek a inhibitorů tyrozinkináz používaných v onkologii.

CD20 – povrchový antigen typický pro B lymfocyty; EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor; TK – tyrozinkináza; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

chemické struktury. Schematické znázornění možných intra- a extracelulárních molekulárních cílů monoklonálních proti-látek a TKI je znázorněno na **obrázku 1**. Dále se budeme věnovat i nové skupině protinádorové imunoterapie a některým dalším lékům, jako jsou inhibitory cyklin-dependentních kináz, inhibitory proteazomu atd.

Stran etiologie renálního poškození lze mezi cílenými onkologickými léky najít skupiny potenciálně poškozující glomerulární endotel a podocyty (např. anti-VEGF), léky způsobující tubulární toxicitu (anti-EGFR), léky s nefrotoxitou primárně postihující intersticiu (inhibitory BRAF) a léky spouštějící autoimunitní reakce namířené proti ledvinám (inhibitory imunitních kontrolních bodů).⁹ Pro rychlejší přehled a porovnání četnosti uvádíme v **tabulce 1** seznam nejvýznamnějších TKI podle molekulárních cílů a výskyt renálních nežádoucích účinků dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Dalším možným projevem je prerenální selhání a rozvoj minerálové dysbalance a hypovolemie při vyvolání průjmů, které jsou popsány jako typický skupinový efekt TKI.⁵ Obecně v tomto článku nemůžeme podat vyčerpávající přehled všech popsaných nefrotoxicích projevů nové onkologické léčby, a zaměříme se tedy na nejčastější a typické projevy jednotlivých skupin.

Jednotlivé skupiny léčiv

Skupinou relativně nových léčiv, která mohou způsobit renální toxicitu, jsou **inhibitory angiogeneze**. Patří sem léky interferující s účinkem VEGF, ať už extracelulárně neutralizací tohoto působku v plazmě (bevacizumab, afli-

bercept), nebo inhibicí tyrozinkináz v intracelulární kaskádě spouštěné aktivací receptoru pro VEGF (sunitinib, sorafenib, pazopanib, ponatinib, axitinib, kabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib). Podávání těchto léků je spojeno s rozvojem arteriální hypertenze, proteinurie (PU) a AKI.^{1,3,9} Z hlediska patogeneze je zajímavé, že VEGF má receptory i v ledvinách a jejich inhibicí dochází mj. k downregulaci exprese nefrinu. Může tedy dojít k poškození proteinové filtrační membrány mezi pedicelami (slit diaphragm). V biopsii pacientů s PU vyvolanou anti-VEGF léky byla popsána povětšinou trombotická mikroangiopatie (TMA) podobná nálezům v biopsii pacientek s preeklampií, čemuž odpovídá i skutečnost, že placenta při preeklampsii produkuje solubilní receptor VEGF, který antagonizuje účinek VEGF. Výskyt PU výrazně kolísá v klinických studiích a závisí mj. na typu léčeného nádoru a souběžné medikaci. Vyšší výskyt PU pozorujeme při léčbě nádoru z renálních buněk (RCC) než u jiných nádorů, což může být zčásti způsobeno reaktivní hyperfiltrací reziduálních nefronů po nefrektomii. V případě bevacizumabu byl popsán častější výskyt PU v kombinaci s pamidronátem, což podtrhuje potřebu revize farmakoterapie a pokud možno eliminace dalších nefrotoxinů (v tomto případě je vhodnější použití méně nefrotoxickeho ibandronátu).¹⁰ PU vyvolaná anti-VEGF terapií je většinou alespoň zčásti reverzibilní.² Riziko rozvoje závažné PU stoupá při kombinaci více léků z této skupiny, naopak v případě rozvoje závažné PU při terapii jedním lékem může být úspěšný převod na jinou medikaci.¹ Před zahájením terapie anti-VEGF léky by měl být pacient vyšetřen na možnou přítomnost

TAB. 1 Nejčastější nežádoucí účinky TKI v oblasti ledvin (dle SPC). Podrobnější popis v textu

Anti-VEGFR	
Axitinib (Inlyta)	Velmi Č: PU; Č: renální selhání
Cabozatinib (Cabometyx, Cometriq)	Č: PU
Lenvatinib (Kisplyx, Lenvima)	Velmi Č: PU, elevace kreatininu; Č: renální selhání, porucha funkce ledvin, uremie; méně Č: NS
Pazopanib (Votrient, Pyzypri)	Velmi Č: PU; Č: krvácení do močových cest
Ponatinib (Iclusig)	–
Regorafenib (Stivarga)	Č: PU
Sorafenib (Nexavar, Renixola)	Č: renální selhání, PU
Sunitinib (Klertis)	Č: renální selhání, AKI, PU
Vandetanib (Caprelsa)	Velmi Č: PU, nefrolitiáza; Č: hematurie, selhání ledvin
Anti-EGFR	
Gefitinib (Iressa)	Č: asymptomatické zvýšení kreatininu, PU
Erlotinib (Tarceva)	Č: renální insuficience, méně Č: nefritida, PU
Inhibitory BCR-ABL	
Bosutinib (Bosulif)	Č: AKI, selhání ledvin, porucha funkce ledvin
Dasatinib	Méně Č: renální poškození, PU
Imatinib (Glivec)	Méně Č: hematurie, AKI
Nilotinib (Tasigna)	Méně Č: hematurie, renální selhání
Ponatinib (Iclusig)	Č: AKI
Inhibitory BRAF	
Dabrafenib (Tafinlar)	Méně Č: selhání ledvin, AKI, nefritida
Vemurafenib (Zelboraf)	Vzácné: aTIN, ATN
Inhibitory ALK	
Alectinib (Alecensa)	Č: AKI, elevace kreatininu
Ceritinib (Zykadia)	Č: selhání ledvin
Crizotinib (Xalkori)	Č: ledvinová cysta, zvýšený kreatinin v krvi
Další	
Ibrutinib (Imbruvica)	Velmi Č: zvýšení kreatininu
Lapatinib (Tyverb)	–
Trametinib (Mekinist)	Méně Č: renální selhání, nefritida

AKI – akutní poškození ledvin; ATN – akutní tubulární nekróza; aTIN – alergická tubulointersticiální nefritida; NS – nefrotický syndrom; PU – proteinurie; velmi Č – velmi časté (> 10 %); Č – časté (1–10 %); méně Č – méně časté (0,1–1 %); vzácné – 0,01–0,1 %.

renálního onemocnění a následně by měla být prováděna opakovaná kontrola v průběhu léčby (v případě monoklonálních protilátek před každým cyklem). Při rozvoji nefrotického syndromu (NS) nebo TMA je doporučeno zvážit vysazení anti-VEGF terapie při zhodnocení poměru benefit/riziko. Prognostický efekt nespecifické antiproteinurické léčby nebyl v této indikaci zkoumán, nicméně v případě rozvoje hypertenze s PU je doporučeno zvážit

nasazení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II.^{2,9} Sorafenib a regorafenib kromě výše uvedených nežádoucích účinků vyvolávají rovněž hypofosfatemii a hypokalcemii pravděpodobně související s poškozením pankreatu, které vede k malabsorpci vitamínu D a sekundární hyperparatyreóze. Proto je vhodné při terapii těmito léky kontrolovat hodnotu vitamínu D a kalcemii.⁹

Blokátory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) rovněž mohou vyvolat nefrotoxicitu, v tomto případě s predominancí poškození tubulárního aparátu. EGFR jsou exprimovány v ledvinách především v distálním tubulu a sběrném kanálku, kde funguje epidermální růstový faktor jako parakrinní hormon regulující reabsorpci hořčíku. Kromě toho aktivace EGFR urychluje regeneraci buněk po akutní tubulární nekróze (ATN). Podávání monoklonálních protilátek blokujících EGFR vede až u 10 % pacientů k rozvoji významné hypomagnezémie, mírný pokles magnezémie je téměř pravidlem. Výskyt závažné hypomagnezémie stoupá s délkou léčby, rychlost jejího rozvoje a závažnost jsou však individuální. Bylo popsáno, že cetuximab blokuje transport iontových kanálů pro hořčík na apikální stranu buněk vzestupné části Henleovy kličky a distálního kanálku.^{9,11} Je zajímavé, že tento nežádoucí účinek se vyskytuje u monoklonálních protilátek (cetuximab, panitumumab), a nikoliv po podání TKI blokujících intracelulární kaskádu navazující na EGFR (erlotinib, gefitinib).¹¹ Před nasazením anti-EGFR léčby monoklonálními protilátkami je vhodné provést revizi ostatní farmakoterapie s rizikem navození hypomagnezémie, kromě thiazidových diuretik to mohou být např. PPI.⁷

Podobným mechanismem jako anti-EGFR terapie působí i **inhibitory lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER-2)** používané v léčbě karcinomu prsu a dalších nádorů. Pertuzumab a lapatinib patřící do této skupiny nejsou spojeny s rizikem nefrotoxicity. Rovněž trastuzumab není nefrotoxickým lékem, nicméně vzhledem ke kardiotoxickému potenciálu může sekundárně vyvolat kardiorenální syndrom.⁹

V terapii chronické myeloidní leukemie a akutní lymfoblastické leukemie nacházejí uplatnění **inhibitory BCR-ABL kinázy** vedoucí k potlačení proliferace buněk obsahujících mutovaný, tzv. filadelfský chromozom. Ten kóduje kinázu nereagující na regulační signály a trvale aktivující proliferaci buněk. Selektivita imatinibu, dasatinibu, nilotinibu, bosutinibu a ponatinibu ovšem není úplná, a tyto přípravky tak blokují celou řadu dalších tyrozinkináz, včetně různých enzymů vyskytujících se v tubulech a glomerulárních cévách. Farmakovigilanční studie popisuje 1 409 renálních nežádoucích účinků inhibitorů BCR-ABL kinázy nahlášených celosvětově za přibližně 18 let. Více než polovina se týkala imatinibu, nicméně bylo zjištěno, že všech pět inhibitorů BCR-ABL kinázy může způsobit retenci tekutin, případně renální selhání.¹² Etiologicky se může jednat o syndrom nádorového rozpadu, který je spojen s rychlým rozvojem renální insuficience, a po odeznění AKI je možno pokračovat v započaté léčbě. V některých případech však renální insuficience nastupuje pozvolněji a je spojena s rozvojem přímé tubulární toxicity (ATN, vakuolizace tubulárních buněk, Fanconiho syndrom).^{9,13} I u těchto pacientů je v některých případech možné pokračovat v léčbě, nicméně s jiným inhibitorem BCR-ABL kinázy.¹³ Dalšími zachycenými projevy nefrotoxicity jsou vzácné případy NS (dasatinib, nilotinib) a poškození en-

dotelií, včetně TMA (ponatinib, nilotinib, dasatinib, který je mj. též inhibitorem VEGFR). Ponatinib a nilotinib mohou akcelerací aterosklerózy způsobit stenózu renálních tepen.¹²

Z léků používaných především v terapii melanomu jmenujme **inhibitory BRAF**, zejména vemurafenib.^{4,14} U tohoto léčiva byly popsány dva typy poškození – AKI vyskytující se v prvních dvou týdnech léčby, pravděpodobně na podkladě alergické tubulointersticiální nefritidy (aTIN), a dále postižení spíše charakteru ATN rozvíjející se zpravidla první až druhý měsíc léčby, což bylo potvrzeno i v několika biopsiích. Může dojít rovněž k rozvoji hypokalemie, hyponatremie a hypofosfatemie s PU, které však nedosahují nefrotické úrovně. Zdá se, že predispozicí pro rozvoj AKI po vemurafenibu je, oproti většině dalších léků, mužské pohlaví. Výskyt nefrotoxicity po léčbě novějším zástupcem této skupiny – dabrafenibem – je ve srovnání s vemurafenibem vzácnější, a to i v kombinaci s inhibitorem mitogenem aktivované proteinové kinázy (MEK) trametinibem,¹⁴ který sám pravděpodobně výrazné riziko rozvoje nefrotoxicity nepředstavuje.⁹ Při terapii dabrafenibem byla relativně často (7 %) popisována hypofosfatemie. Je doporučeno časté monitorování minerologramu, renálních funkcí a PU v průběhu prvních dvou měsíců terapie inhibitory BRAF. V případě, že nedojde k rozvoji renální toxicity do konce druhého měsíce léčby, je možné snížit frekvenci kontrol na čtvrtletní.¹⁴

Inhibitory kinázy anaplastického lymfomu (ceritinib, alectinib, ale především crizotinib) mohou sice způsobit reálný pokles glomerulární filtrace (GFR), nicméně zpravidla způsobují na počátku terapie pouze reverzibilní vzestup hodnoty kreatininu, která po vysazení léčby opět klesne; tento vzestup je pravděpodobně způsoben interferencí s jeho tubulární sekrecí. Crizotinib rovněž může navíc indukovat reverzibilní tvorbu cyst v ledvinách nebo vést k progresi velikosti cyst již přítomných.^{9,15}

Mezi další TKI, jež se neřadí do žádné z výše zmíněných skupin, patří např. ibrutinib, **inhibitor Brutonovy kinázy** pro léčbu chronické lymfocytární leukemie a dalších hematologických malignit. Zvýšení hodnoty kreatininu je u tohoto léku popsáno jako velmi častý nežádoucí účinek s možným rozvojem AKI, případně syndromu nádorového rozpadu. Je doporučeno po dobu terapie pravidelně kontrolovat hodnotu kreatininu v krvi a hydrataci pacienta.⁹

Mezi relativně nové léky v léčbě mnohočetného myelomu (MM) patří **inhibitory proteazomu**. Zatímco po léčbě bortezomibem bylo doloženo pouze několik málo případů TMA, carfilzomib způsobuje poškození ledvin významně častěji. Ve studii fáze 2 bylo popsáno AKI až u 25 % pacientů, s progresivním průběhem u 3,8 % pacientů. Kromě TMA se etiologicky jedná většinou o syndrom nádorového rozpadu. Predisponováni jsou především pacienti s renální manifestací MM a s clearance kreatininu (ClCr) < 30 ml/min.⁴ Dle SPC carfilzomibu (Kyprolis) je doporučeno kontrolovat v průběhu terapie renální funkce minimálně jednou měsíčně.¹⁶ Další léky v terapii MM

představují tzv. **imunomodulátory**. V této skupině jsou rizikovější stran nefrotoxicity nové léky – lenalidomid a pomalidomid, zatímco thalidomid pravděpodobně spojen s významným rizikem rozvoje renálního poškození není.⁴

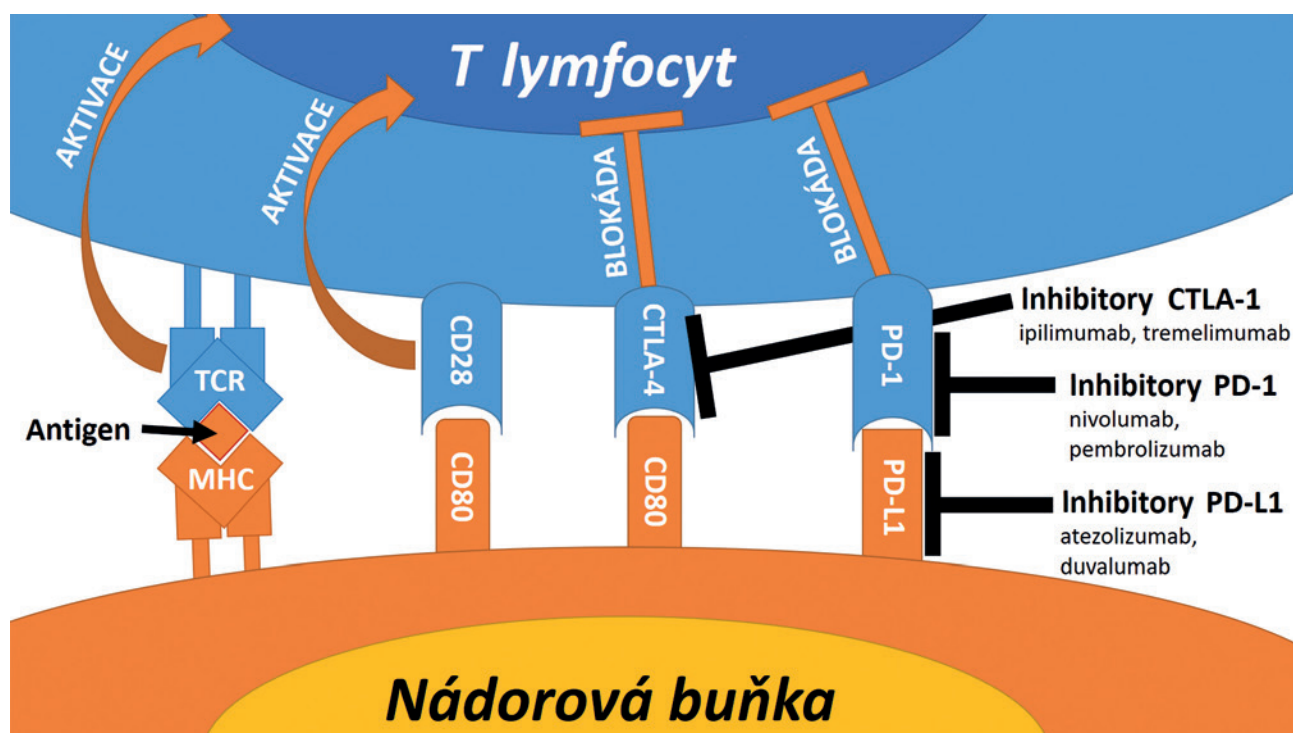
Inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK, palbociclib, ribociclib, abemaciclib) brání proliferaci nádorových buněk tím, že zablokují patologicky aktivovaný buněčný cyklus. Bloádou CDK 4 a CDK 6 dochází k zástavě buněčného cyklu ve fázi G₁ a inhibitory CDK nacházejí v současné době využití především v terapii karcinomu prsu.¹⁷ Ribociclib a abemaciclib zvyšují koncentraci kreatininu v krvi bloádou jeho aktivní sekrece v proximálních tubulech. Jedná se o reverzibilní jev bez reálného poklesu GFR. Při vyšetření GFR je v případě terapie těmito léky vhodné zvolit např. metodu využívající cystatin C.¹⁶ Skutečné AKI není typickým nežádoucím účinkem inhibitorů CDK, i když nedávno byla popsána série šesti pacientů s AKI doprovázeným PU, z nichž pět mělo v biopsii ATN a jeden aTIN.¹⁸ Naopak velice zajímavé jsou preklinické studie, které popisují možnost prevence nefrotoxicity cisplatiny pomocí podání inhibitorů CDK.¹⁹

Nefrotoxicita **inhibitorů m-TOR kinázy** (sirolimus, temsirolimus, everolimus) je relativně málo popsána,²⁰ nicméně v SPC everolimu je uvedena PU jako častý nežádoucí účinek, u everolimu a temsirolimu je zmíněno jako častý nežádoucí účinek i selhání ledvin.¹⁶ Nedávno byla publikována série čtyř případů ATN, které autoři připisují inhibitorům mTOR, většinou u pacientů předléčených

další nefrotoxickou terapií. Aktivita mTOR je ve zdravých ledvinách minimální, nicméně především při reparaci renálního poškození dochází k jejímu vzestupu. Vlastní příčinou nefrotoxicity inhibitorů mTOR tedy může být zablokování reparačního procesu zprostředkovaného mTOR a progresse iniciálního poškození jinými nefrotoxiny do manifestního AKI.²¹

Anti-CD20 terapie používaná v onkologii pro terapii chronické lymfocytární leukemie a non-Hodgkinova lymfomu nepředstavuje riziko stran přímé nefrotoxicity, nicméně je spojena s rizikem rozvoje syndromu nádorového rozpadu. Prevencí je dostatečná hydratace a podávání inhibitorů xanthinoxidázy.^{16,22}

Inhibitory imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors, ICI) aktivují utlumenou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám, a řadí se tak mezi nádorovou imunoterapii. Tělu vlastní a nádorové buňky se brání proti napadení T lymfocyty pomocí exprese CD80 a ligandu vázajícího se na protein programované buněčné smrti 1 (PD-L1). Tyto molekuly jsou rozpoznány pomocí receptorů na T lymfocytech: proteinu 4 asociovaného s cytotoxickými T lymfocyty (CTLA-4) a proteinu programované buněčné smrti 1 (PD1). Tím dochází k utlumení imunitní odpovědi a záchraně nádorové buňky. ICI tyto obranné interakce blokují a obnovují imunitní odpověď proti nádoru. Na základě molekulárního cíle potom dělíme ICI na inhibitory CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), inhibitory PD1 (nivolumab, pembrolizumab) a inhibitory PD-L1 (atezolizumab, durvalumab)^{23,24} – viz **tabulku 2** a **obrázek 2**.



OBR. 2 Schematické znázornění interakce mezi T lymfocyt a nádorovou buňkou s označením molekul, proti kterým jsou zaměřeny inhibitory imunitních kontrolních bodů. Překresleno podle citace 23.

CTLA-4 – protein 4 asociovaný s cytotoxickými T lymfocyty; MHC – hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex); PD-1 – protein programované buněčné smrti 1; PD-L1 – ligand proteinu programované buněčné smrti 1; TCR – receptor T lymfocyty.

TAB. 2 Přehled inhibitorů imunitních kontrolních bodů a jejich poločasů¹⁶

Nejběžnější inhibitory imunitních kontrolních bodů a jejich indikace		
Účinná látka (název přípravku)	Nejvýznamnější indikace	Poločas eliminace
Inhibitory CTLA-4		
Ipilimumab (Yervoy)	Melanom, RCC, NSCLC, MPM, CRC, ESCC	15,4 dne
Tremelimumab (Imjudo)	HCC	14,2 dne
Inhibitory PD-1		
Pembrolizumab (Keytruda)	Melanom, NSCLC, Hodgkinův lymfom, UC, HNSCC, RCC, CRC, karcinom jícnu, karcinom prsu (triple negativní), EC, karcinom děložního hrdla	22 dní
Nivolumab (Opdivo)	Melanom, NSCLC, MPM, RCC, Hodgkinův lymfom, HNSCC, UC, CRC, karcinom jícnu, adenokarcinom žaludku	25 dní
Cemiplimab (Libtayo)	Spinocelulární karcinom kůže, bazocelulární karcinom, NSCLC, karcinom děložního hrdla	22 dní
Inhibitory PD-L1		
Atezolizumab (Tecentriq)	UC, NSCLC, SCLC, karcinom prsu (triple negativní), HCC	27 dní
Durvalumab (Imfinzi)	NSCLC, SCLC, karcinom žlučových cest, HCC	18 dní
Avelumab (Bavencio)	Metastazující karcinom z Merkelových buněk, UC, RCC	6,1 dne

CRC – kolorektální karcinom; EC – endometriální karcinom; ESCC – skvamózní karcinom jícnu; HCC – hepatocelulární karcinom; HNSCC – skvamózní karcinom hlavy a krku; MPM – maligní mezoteliom pleury; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; RCC – karcinom ledviny (renal cell carcinoma); SCLC – malobuněčný karcinom plic; UC – uroteliální karcinom.

Typickým nežádoucím účinkem ICI jsou autoimunitní reakce, které mohou postihnout celou řadu orgánů včetně ledvin. Americká společnost klinické onkologie uvádí AKI jako nežádoucí účinek vyskytující se u 1–2 % pacientů léčených monoterapií ICI a u 4,5 % pacientů užívajících kombinaci terapií inhibitory CTLA-4 a PD1.²⁵ Může dojít k poškození nejčastěji v podobě aTIN, která vzniká většinou kolem 14. týdne léčby, nicméně může vzniknout i dříve, nebo naopak i několik týdnů po ukončení terapie. Vzácně může dojít při terapii ICI i k rozvoji glomerulonefritidy, včetně ANCA asociované vaskulitidy, nebo C3 glomerulopatie a ICI mohou aktivovat jakékoliv dosud subklinické autoimunitní procesy. V případě pacientů, u kterých se vyskytuje již preexistující neimunitně podmíněné CKD, je možno ICI podávat bez zvýšeného rizika, problematické je podávání těchto léků pacientům po transplantaci pro riziko rejekce štěpu (snad méně vyjádřené u inhibitorů CTLA-4 než u inhibitorů PD1).²⁵ Zajímavé je, že imunitně podmíněné nežádoucí účinky ICI byly asociovány s lepší účinností terapie, a daly by se tak považovat za známku dobré léčebné odpovědi.

Renální funkce mají být kontrolovány před každou dávkou ICI a v případě zvýšení koncentrace kreatininu by měla být terapie pozdržena do zjištění etiologie.²⁵ Rovněž i zde je třeba si uvědomit, že u pacientů užívajících ICI se častěji setkáme s AKI jiné etiologie, a vždy by mělo být vyloučeno především prerenální selhání a posouzena další nefrotoxická medikace (cisplatina, kontrastní vyšetření, bylinné OTC přípravky,...). Při diferenciální diagnostice

budeme spíše očekávat AKI indukované ICI u pacienta s postižením dalších orgánů (např. s ICI indukovanou tyreoiditidou, hepatitidou atd.),^{24,26} pro možnou etiologii ICI dále svědčí podávání léků, které rovněž mohou vyvolat alergické AKI, např. PPI (až 2,5× vyšší pravděpodobnost), NSA nebo antibiotik. Předpokládá se, že ICI aktivují do té doby utlumenou alergickou reakci na tyto léky. Při podezření na AKI vyvolané ICI je tedy vždy potřeba vysadit (pokud možno) i tyto další možné spouštěče. V každém případě, pokud jsou jiné příčiny AKI vyloučeny a došlo k rozvoji AKI druhého nebo vyššího stupně při terapii ICI, mělo by následovat přerušení terapie ICI a nasazení kortikoterapie. Zprvu se podává 0,5–1 mg/kg/den ekvivalentu prednisonu. V případě, že nedojde k úpravě do týdne, navyšuje se dávka na 1–2 mg/kg/den ekvivalentu prednisonu a od další terapie ICI se upouští. V případě, že do týdne dojde ke zlepšení, následuje detrakce kortikosteroidů. Úvahy o znovuzahájení léčby ICI by měly být provedeny při detrakci kortikosteroidů na dávku nižší než 10 mg/den ekvivalentu prednisonu. Při detrakci kortikosteroidů je vhodné rovněž zohlednit dlouhý poločas většiny ICI – obecně lze říci, že lék se v těle pacienta vyskytuje ještě čtyři poločasy po vysazení, což je v tomto případě i několik měsíců (viz **tabulku 2**). Při absenci odpovědi na kortikoterapii může být vhodné provedení biopsie.²⁵ V případě, že nedojde k obnově renálních funkcí, je doporučeno zvážit další imunosupresivní terapii – cyklofosamid, azathioprin, cyklosporin, mykofenolát nebo infliximab.²⁶

Závěr

Nové skupiny léků v protinádorové terapii skýtají velké množství potenciálně nefrotoxických zástupců. Prevence nefrotoxicity by měla být založena především na identifikaci pacientů s rizikovými faktory. Dále je třeba přehodnotit současnou farmakoterapii a pokud možno vysadit potenciální nefrotoxiny (např. NSA, PPI), zabránit dehydrataci a kontrolovat krevní tlak a PU (především u pacientů s an-

ti-VEGF terapií), případně mineralogram (např. v případě terapie anti-EGFR).⁶ Je třeba rovněž zohlednit fakt, že některé léky mohou způsobit reverzibilní vzestup hodnoty kreatininu bloádou jeho tubulární sekrece (inhibitory CDK, ALK). Zcela specifické nežádoucí účinky ve formě indukce autoimunitního procesu potom vyvolávají inhibitory imunitních kontrolních bodů, čemuž odpovídá léčba těchto nežádoucích účinků formou imunosupresivní terapie.

LITERATURA

- Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* 2014;7:11–22.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439–448.
- Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1713–1721.
- Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, et al. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:176–189.
- Hartinger JM. Farmakologické aspekty léčiv používaných pro cílenou léčbu. In: Tesář V (Ed.). *Biologická a cílená léčba*. Praha: Mladá fronta, 2019.
- Piscitani L, Sirolli V, Di Liberato L, et al. Nephrotoxicity Associated with Novel Anticancer Agents (Aflibercept, Dasatinib, Nivolumab): Case Series and Nephrological Considerations. *Int J Mol Sci* 2020;21:4878.
- Pilková A. Inhibitory protonové pumpy v praxi klinického farmaceuta. *Čas Lék čes* 2019;158:282–288.
- Meyer MM, Chen TP, Bennett WM. Chinese herb nephropathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2000;13:334–337.
- Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep* 2017;2:108–123.
- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74:1385–1393.
- Izzedine H, Bahleda R, Khayat D, et al. Electrolyte disorders related to EGFR-targeting drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:213–219.
- Cellier M, Bourneau-Martin D, Abbara C, et al. Renal Safety Profile of BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors in a Real-Life Setting: A Study Based on Vigibase®, the WHO Pharmacovigilance Database. *Cancers (Basel)* 2023;15:2041.
- Gafter-Gvili A, Ram R, Gafer U, et al. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors—Case report and review of the literature. *Leuk Res* 2010;34:123–127.
- Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, Launay-Vacher V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2016;9:245–251.
- Izzedine H, El-Fekih RK, Perazella MA. The renal effects of ALK inhibitors. *Invest New Drugs* 2016;34:643–649.
- Platná SPC uváděných přípravků.
- Hartinger J, Vaněček V, Teř M. Klinicko-farmakologické aspekty biologické a cílené léčby. *Revue Farmakoterapie* 2019;6.
- Gupta S, Caza T, Herrmann SM, et al. Clinicopathologic Features of Acute Kidney Injury Associated With CDK4/6 Inhibitors. *Kidney Int Rep* 2022;7:618–623.
- Pabla N, Gibson AA, Buege M, et al. Mitigation of acute kidney injury by cell-cycle inhibitors that suppress both CDK4/6 and OCT2 functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:5231–5236.
- Mielczarek L, Brodziak A, Sobczuk P, et al. Renal toxicity of targeted therapies for renal cell carcinoma in patients with normal and impaired kidney function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;87:723–742.
- Izzedine H, Escudier B, Rouvier P, et al. Acute tubular necrosis associated with mTOR inhibitor therapy: a real entity biopsy-proven. *Ann Oncol* 2013;24:2421–2425.
- Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999;62:247–250.
- de Mello RA, Veloso AF, Esrom Catarina P, et al. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2017;10:21–30.
- Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Renal Toxicity: Illustrative Case and Review. *Oncologist* 2019;24:735–742.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073–4126.
- Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune Checkpoint Inhibitors and Kidney Toxicity: Advances in Diagnosis and Management. *Kidney Med* 2021;3:1074–1081.

Studie CONVINCe: Vliv hemodiafiltrace nebo dialýzy na mortalitu pacientů se selháním ledvin

Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, et al.; for the CONVINCe Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure.

N Engl J Med 2023 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2304820. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: difuze – hemodiafiltrace – hemodialýza – konvekce – konvekční objem – přežití – substituční objem

Hemodialýza (HD) a hemodiafiltrace (HDF) jsou všeobecně akceptované metody léčby chronického selhání ledvin. Míra jejich vzájemného využití se liší napříč kontinenty, přičemž hemodialýza je celosvětově častěji používanou metodou.

V porovnání s konvenční high-flux hemodialýzou dochází během hemodiafiltrace k většímu odstraňování molekul o vyšší molekulové hmotnosti a komponent vázaných na bílkoviny. HDF s vysokými substitučními objemy, potažmo s vyšším odstraňováním uremických toxinů, by tak mohla být potenciálně výhodnější metodou s ohledem na přežití pacientů. Dosud publikované čtyři randomizované kontrolované studie (RCT), které zkoumaly, zda HDF nabízí výhody v přežití ve srovnání s HD, však nepřinesly jednoznačný závěr. Tři byly neprůkazné, pouze čtvrtá studie prokázala lepší přežití při HDF. Metaanalýzy na úrovni studií ani další studie porovnávající různé metody dialýzy také k odpovědi nedospěly. Až metaanalýza dat jednotlivých pacientů ze všech čtyř RCT naznačila, že benefit v přežití HDF vykazuje tehdy, pokud je použit vysoký konvekční objem s předpokládanou hranicí nejméně 23 l během procedury v postdilučním režimu.

Studie CONVINCe byla koncipována jako mezinárodní prospektivní otevřená randomizovaná kontrolovaná studie s cílem zjistit, zda vysokodávkovaná HDF přináší výhody pro přežití ve srovnání s konvenční high-flux HD. Studie se účastnilo 70 dialyzačních center devíti evropských zemí (Francie, Německo, Maďarsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Španělsko, Nizozemsko, Spojené království) z univerzitních, oblastních nemocnic, ambulantních dialyzačních středisek jak státních, tak soukromých poskytovatelů péče (Fresenius Medical Care, B. Braun).

Cílový počet pacientů s terminálním stadiem selhání ledvin (ESRD) byl 1 800. Randomizováni byli v poměru

1 : 1 k vysokoobjemové HDF versus k pokračování v konvenční high-flux HD. Primárním cílem bylo porovnání všeobecné mortality po třech letech sledování. Sekundárním cílem byla analýza příčin mortality, kardiovaskulárních příhod, hospitalizovanosti, infekčních komplikací, kvality života a porovnání nákladů mezi oběma skupinami.

High-flux HD byla definována jako hemodialýza s užitím high-flux dialyzátoru s dialyzačním roztokem s obsahem hydrogenkarbonátu. Vysokoobjemová HDF musela být prováděna s online produkcí substitučního roztoku a podmíněna ultračistou dialyzační tekutinou. Substituční objem tekutin byl dodáván v postdilučním módu. Při odlišném režimu (pre-, mid-, mixdiluční) byl objem příslušně korigován (1,5- až 2násobek postdilučního objemu substituce podle použitého módu). Vysokoobjemová HDF je definována jako konvekční objem ≥ 23 l (rozmezí ± 1 l). Konvekční objem je celková ultrafiltrace během procedury, tj. součet substitučního objemu a čisté ultrafiltrace nutné k dosažení suché váhy. Předchozí studie ukázaly, že je možné dosáhnout těchto konvekčních objemů i u starších pacientů s komorbiditami. V případech, kdy cílové hodnoty konvekčního objemu (≥ 23 l/procedura; rozmezí ± 1 l) nebylo hned na začátku dosaženo, bylo vyžadováno postupné navyšování substituce do požadovaného objemu v průběhu dvou až tří týdnů podle přesného harmonogramu. Pokud nebylo možné ani poté cílového objemu dosáhnout, byl používán nejvyšší možný objem a důvody musely být zaznamenány. Podmínkou randomizace byla léčba konvenční hemodialýzou nejméně tři měsíce. Na základě randomizace pacienti buď pokračovali dále v HD, nebo byla zahájena léčba HDF. Procedury byly prováděny třikrát týdně v obou skupinách. Pacienti byli kontrolováni každé tři měsíce po dobu tří let, minimálně ale po dobu dvou let.

Vylučujícími kritérii byly non-adherence k léčbě, zvláště k frekvenci a délce terapií, očekávaná délka života méně než tři měsíce, předchozí HDF léčba provedená méně než 90 dní před screeningem, plánovaná transplantace ledviny od žijícího dárce v období do šesti měsíců od screeningu. Randomizace probíhala od října 2018 do března 2021. Studie byla ukončena v březnu 2023, kdy poslední pacient zařazený do studie dokončil dvouleté sledování.

Celkem bylo zařazeno 1 360 pacientů, 683 bylo randomizováno k léčbě HDF, 677 k HD. Střední doba sledování byla 30 měsíců (mezikvartilové rozpětí [IQ] 27–38). Ze studie bylo vyřazeno 18 pacientů (2,6 %) z HDF skupiny a 12 (1,8 %) z HD skupiny. Cílového konvekčního objemu 23 ± 1 l bylo dosaženo v 92 % procedur během celé studie, průměrný konvekční objem u jednotlivých pacientů byl stabilní v průběhu celé doby sledování (≥ 2 l/proceduru). Kt/V poměr (K reprezentuje clearance urey dialyzátoru, t délku procedury a V distribuční objem urey) byl vyšší u HDF skupiny v průběhu celé studie. Průměrná hodnota Kt/V dosažená v HD skupině přesahovala 1,4. Průměrný věk pacientů byl 62 let v obou skupinách. Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění (KVO) byla přítomna u 43 % pacientů v HDF skupině a 47 % v HD skupině. Diabetici tvořili 34 % v HDF skupině a 37 % v HD skupině. Medián celkové délky dialyzační léčby představoval 35 měsíců u HDF pacientů a 30 měsíců v HD skupině. Shodně v obou skupinách bylo 82 % pacientů dialyzováno cestou nativní fistule. Katétr byl používán u 13 % HDF pacientů a 14 % HD pacientů. V HDF skupině bylo dialyzováno 14 % pacientů po selhání funkce štěpu, v HD skupině to bylo 12 % pacien-

tů. Co se týče úmrtí z jakékoliv příčiny, v HD skupině byl výskyt četnější (148 HD vs. 118 HDF, HR 0,77, $p = 0,005$). Z celkového počtu 266 úmrtí 68 pacientů (26 %) zemřelo z kardiovaskulární příčiny, 26 (10 %) pacientů v souvislosti s infekcí covid-19 a 56 (21 %) na jinou infekční komplikaci. Výsledky léčby se lišily v závislosti na přítomnosti nebo absenci KVO. Pacienti s KVO měli v obou skupinách srovnatelné riziko úmrtí (poměr rizik [HR] 0,99, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,76–1,28). U pacientů bez anamnézy KVO bylo riziko úmrtí výrazně nižší, pokud byli dialyzováni metodou HDF (HR 0,58, 95% CI 0,42–0,79). Výsledky léčby dále ovlivňoval diabetes. Diabetici měli srovnatelné riziko úmrtí v obou skupinách (HR 0,97, 95% CI 0,72–1,31), pacienti bez diabetu profitovali z léčby HDF (HR 0,65, 95% CI 0,48–0,87). Riziko úmrtí na KVO (HR 0,81, 95% CI 0,49–1,33) a složený výsledný parametr fatálních a nefatálních KV příhod (HR 1,07, 95% CI 0,86–1,33) byly v obou skupinách srovnatelné. V HDF skupině byl patrný nižší výskyt úmrtí na infekční komplikace včetně covidu-19 (HR 0,69, 95% CI 0,49–0,96). Hospitalizovanost byla v obou skupinách srovnatelná, stejně tak hospitalizace z důvodu infekcí (včetně covidu-19 nebo jiných onemocnění než covid-19).

Výsledky studie CONVINCENCE ukázaly, že online HDF s konvekčním objemem více než 23 l za proceduru v postdilučním režimu vedly u pacientů během 30 měsíců sledování k nižšímu výskytu úmrtí oproti pacientům dialyzovaným standardní hemodialýzou. Vysokoobjemová HDF je bezpečnou dlouhodobou metodou léčby pacientů s renálním selháním, která má výrazně příznivý vliv na všeobecnou mortalitu.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

CONVINCE je bezpochyby nejrozsáhlejší randomizovanou studií hodnotící vliv účinnosti a bezpečnosti vysokoobjemové HDF v porovnání s konvenční high-flux HD při léčbě pacientů s ESRD.

Během hemodiafiltrace je transport látek podmíněn difúzí a konvekcí, což umožňuje v porovnání s hemodialýzou vyšší odstraňování středních a větších molekul. Při hemodialýze dochází pouze k difuzivnímu transportu.¹ Uremické toxiny považované za hlavní příčinu morbiditu a mortality dialyzovaných pacientů jsou především látky o střední molekulové hmotnosti, které jsou difúzí odstraňovány velmi málo. Během HDF dochází ke snížení oxidačního stresu.² Vzhledem k faktu, že kardiovaskulární onemocnění je hlavní příčinou úmrtí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a uremické toxiny spolu s hyperhydratací k němu významně přispívají, se stala hemodiafiltrace mezi nefrology velmi rychle akceptovanou metodou. Výhodou je i vyšší hemodynamická stabilita pacientů během procedur, které bývají lépe klinicky tolerovány než konvenční hemodialýza.³ Mezi nejčastější klinické indikace HDF patří dialyzační amyloidóza (84 % ošetřujících lékařů, kteří považují danou komplikaci za důvod terapie HDF), po-

lyneuropatie (77 %), hemodynamická nestabilita (75 %), delší přežití (74 %).⁴ Nicméně využití hemodiafiltrace se významně liší napříč jednotlivými státy (Švédsko 52 %, Austrálie 14 %) a konsenzus ohledně přínosu HDF ukotvený v klinických doporučeních a založený na dostatečně validních datech chybí.

Několik velkých observačních dosud publikovaných studií dospělo k nejednoznačným výsledkům týkajícím se výše mortalitního rizika při léčbě HDF a HD. V některých byla úmrtnost na HDF terapii výrazně nižší než při HD léčbě.⁵ K podobným výsledkům dospěla studie z registru francouzské dialyzované populace.⁶ Všeobecná mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin byly na HDF nižší než na HD nezávisle na věku pacientů. V této studii nebyl brán zřetel na velikost konvekčního objemu, protože data nebyla k dispozici. Oproti tomu analýza dat pacientů sedmi evropských států ze studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) neprokázala benefit léčby HDF oproti konvenční HD ani při použití substitučního objemu přes 20 litrů (konvekční objem přes 20 l při ultrafiltraci 2 l).⁴ Výsledky studií však mohly být ovlivněny odlišnou reziduální renální funkcí, indikací k HDF a dosaženým konvekčním

objemem, který je v běžné praxi, na rozdíl od randomizovaných klinických studií, stanovován na základě klinické situace.

Cochraneův přehledový článek zaměřený na RCT porovnávající konvektivní metody (hemofiltraci, hemodiafiltraci, bezacetátovou biofiltraci [AFB]) s HD zahrnul data 40 studií s celkovým počtem 3 483 pacientů. Konvektivní metody neměly v porovnání s HD významný vliv na všeobecnou mortalitu, ale významně snižovaly mortalitu z kardiovaskulárních příčin (11 studií). V jedné studii konvektivní metody neovlivňovaly četnost nefatálních kardiovaskulárních příhod a ve dvou studiích neměly vliv na hospitalizovanost pacientů. V jedné studii bylo množství intradialyzačních hypotenzí významně nižší během užití konvektivních metod, ve 12 studiích významně snižovaly predialyzační koncentrace β_2 -mikroglobulinu a vedly ke zvýšení adekvátnosti dialýzy v porovnání s HD. Z dat nebylo možné vyvodit výsledky k porovnání jednotlivých konvektivních metod ani jednoznačný závěr o vlivu na přežití a mortalitu z kardiovaskulárních příčin.⁷

Metaanalýza dat jednotlivých pacientů ze čtyř dostupných randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících HDF a HD dospěla k závěru, že efekt HDF je závislý na dávce konvektivního objemu.⁸ Během střední doby sledování 2,5 roku 28 % pacientů zemřelo, 10 % na kardiovaskulární přírodu. Online HDF snížila riziko všeobecné mortality o 14 % a mortality z kardiovaskulárních příčin o 23 %. Nejnižší mortalita byla patrna u pacientů léčených nejvyššími konvektivními objemy ($> 23 \text{ l/1,73 m}^2/\text{proceduru}$) (HR 0,78, 95% CI 0,62–0,98) konzistentně napříč všemi podskupinami s ohledem na věk, pohlaví, komorbiditu, hodnoty albuminu, délku dialyzační léčby nebo typ cévního přístupu.

Mezi nejznámější randomizované kontrolované studie srovnávající HD s online HDF patří CONTRAST, ESHOL, francouzská HDF studie a turecká HDF studie. Studie CONTRAST se účastnilo 714 pacientů léčených HD déle než dva měsíce v dialyzačních střediscích v Nizozemsku, Kanadě a Norsku. Cílový konvektivní objem při HDF byl nejméně 6 l/proceduru, střední byl 24 l/proceduru.⁹ Ve španělské studii ESHOL byl minimální požadovaný konvektivní objem 18 l/proceduru, podmínkou účasti 906 pacientů byla léčba HD trávající nejméně tři měsíce.¹ Ve francouzské HDF studii nebyl cílový konvektivní objem specifikován, zahrnuto bylo 391 pacientů léčených HD déle než jeden měsíc.¹⁰ Turecké HDF studie se účastnilo 782 pacientů s minimálním objemem 15 l/proceduru.¹¹ Pacienti ve všech studiích byli randomizováni do skupiny pokračující v HD nebo v online HDF třikrát týdně. Ve studii CONTRAST byly používány pro pacienty v HD skupině low-flux dialyzátory, v ostatních high-flux. Je tedy evidentní, že vyvození závěru ohledně léčebného benefitu HDF na základě RCT je vzhledem k heterogenitě studií obtížné. Vzhledem k tomu, že cílové objemy substituce nebyly stanoveny a bylo jich dosahováno

na základě klinické praxe, nelze vyloučit ovlivnění výsledků touto skutečností. Z několika observačních studií vyplynulo, že polymorbidní pacienti s horší prognózou mají menší pravděpodobnost dosažení velkých substitučních objemů během HDF procedur.¹² Tak by mortalita pacientů s velkými substitučními objemy, tedy s méně komorbiditami, lepším cévním přístupem, s možností vyššího krevního průtoku mohla být ovlivněna ne nezávisle samotným objemem, ale chybou v selekci. Proti tomu ale mluví výsledky studie HDFit,¹³ v níž cílového konvektivního objemu více než 22 l/proceduru bylo dosaženo u 99 % pacientů bez ohledu na komorbiditu, typ a kvalitu cévního přístupu a základní biochemické parametry.

Co je podstatou potenciálního benefitu v přežití při léčbě HDF, není úplně jasné. Odstraňování malých solutů při léčbě vysokoobjemovou HDF je vyšší než při HD. Je popsána lepší hemodynamická stabilita a nižší frekvence epizod hypotenze, zlepšená endoteliální funkce, srdeční výdej a nižší tuhost cév u pacientů léčených HDF.¹⁴ Některé studie ale tyto závěry nepotvrdily. V nedávné japonské studii online HDF v režimu přediluce byl pozitivní efekt HD patrný již několik měsíců po zahájení léčby.¹⁵ To by spíše vypovídalo o podílu hemodynamiky.

Randomizovanou kontrolovanou studii, která v současnosti stále běží, je H4RT (High-flux HD Registry Trial). Cílem je porovnat efekt vysokoobjemové HDF s high-flux HD během 32- až 50měsíčního sledování. Tato britská studie 31 tamních dialyzačních center byla zahájena v roce 2017, měla by být ukončena v říjnu 2025. Rozdíl oproti studii CONVINCENCE představuje výběr pacientů, kdy vstupním kritériem je HD nebo HDF v trvání minimálně čtyř týdnů. Cílem studie je posouzení mortality kromě úmrtí na nádory, hospitalizovanost z kardiovaskulárních příčin a četnost infekcí. Ve studii CONVINCENCE to byla všeobecná mortalita. Obě studie shodně porovnávají kvalitu života.

Limitací studie CONVINCENCE je nedostatečný počet pacientů, který je nižší než původně kalkulovaný. Vzhledem ke vstupním požadavkům, kdy byli zařazováni pacienti s předpokladem dosažení vysokého substitučního objemu, je možné, že zahrnutí pacienti byli zdravější než všeobecná hemodialyzovaná populace. Nicméně se předpokládá, že studie CONVINCENCE a probíhající studie H4RT budou vzhledem k metodice a souboru dat poskytovat vysoce kvalitní evidenci a stanou se zdrojem dalších analýz, které by i přes limitace obou studií mohly vést k lepšímu zmapování obou dialyzačních metod a jejich vlivu na přežití.

Studie CONVINCENCE prokázala v 30měsíčním sledování nižší riziko úmrtí u pacientů léčených vysokoobjemovou hemodiafiltrací v porovnání s konvenční high-flux hemodialýzou. Vzhledem k tomu, že kvůli heterogenitě dosud provedených studií vliv obou metod na přežití nebyl jednoznačně prokázán, stává se tak studií, která významně podporuje evidenci benefitu vysokoobjemové HDF pro přežití pacientů.

LITERATURA

1. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–497.
2. Massy ZA, Liabeuf S. From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of 'omics'. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:iii2–iii5.

3. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:853–856.
4. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a ‘real-world’ comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:683–689.
5. Siriopol D, Canaud B, Stuard S, et al. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:294–301.
6. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, et al; REIN Registry. Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis* 2016;68:247–255.
7. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD006258.
8. Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al.; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:978–984.
9. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al.; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–1096.
10. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron* 2015;129:179–188.
11. Ok E, Asci G, Toz H, et al.; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202.
12. Marcelli D, Kopperschmidt P, Bayh I, et al. Modifiable factors associated with achievement of high-volume post-dilution hemodiafiltration: results from an international study. *Int J Artif Organs* 2015;38:244–250.
13. Guedes M, Dambiski AC, Canhada S, et al.; HDFIT Study Investigators. Achieving high convective volume in hemodiafiltration: Lessons learned after successful implementation in the HDFit trial. *Hemodial Int* 2021;25:50–59.
14. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:414–422.
15. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int* 2019;95:929–938.

Dlouhodobý efekt migalastatu na kardiální, cerebrovaskulární a renální ukazatele pacientů s Fabryho chorobou

Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, et al. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes.

J Med Genet 2023;60:722–731.

KLÍČOVÁ SLOVA: enzymatická léčba – Fabryho choroba – chaperony – migalastat

Fabryho choroba je X-vázané lysozomální stádavé onemocnění způsobené mutacemi genu *GLA*, které vedou k funkčnímu deficitu enzymu alfa-galaktosidázy A. Nedostatek tohoto enzymu vede k progresivní akumulaci glykosfingolipidů, především globotriaosylceramidu (Gb3) v různých tkáních, kde především mechanismem chronického zánětu s fibrózou dochází k jejich poškození. Limitujícím je nejčastěji postižení srdce, cév, nervového systému a ledvin. Perorální migalastat byl v roce 2020 schválen v Evropě k léčbě pacientů s Fabryho chorobou ve věku od 16 let s mutací ovlivnitelnou chaperonem.

Jednalo se o *post hoc* analýzu dat 97 pacientů s Fabryho chorobou (37 mužů, 60 žen), u kterých byla zjišťována incidence závažné nežádoucí příhody (kardiální, cerebrovaskulární nebo renální) během léčby migalastatem. Ženy tvořily 61,9 %, průměrný věk pacientů byl 46,4 roku. Z renálního hlediska bylo jako významná příhoda hodnoceno zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo renální selhání, z kardiálního hlediska infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, dekompenzace srdečního selhání, symptomatická arytmie a z neurologické oblasti tranzitorní ischemická ataka nebo centrální mozková příhoda. Pacienti byli léčeni až 8,6 roku, medián léčby byl pět let. Bylo sledováno 48 pacientů ze studie FACET (původně nedostávali enzymatickou léčbu) a 49 pacientů ze studie ATTRACT (byli na enzymatické léčbě minimálně 12 měsíců). Všichni pacienti měli glomerulární filtraci převyšující 0,5 ml/s, 48 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) nižší než 1,5 ml/s. Pouze 41 % pacientů užívalo inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron. Zda je aktivita varianty ovlivnitelná chaperonem, bylo stanoveno na lidské embryonální renální tkáni. Pacienti dostávali 123 mg migalastatu obden. Pacienti s nestabilní

kardiální a cerebrovaskulární chorobou byli vyloučeni (např. infarkt myokardu a mozková příhoda do tří měsíců od prodělání, dekompenzovaná kardiální nedostatečnost). Incidence nežádoucích příhod byla kalkulována jako příhody na 1 000 pacientoroků. Čas do první nežádoucí příhody byl stanoven Kaplanovou–Meierovou analýzou, individuálně byly vstupně posuzovány další variabilní faktory jako věk, pohlaví, doba od stanovení diagnózy, předchozí nežádoucí příhoda, proteinurie, masa levé komory srdeční, eGFR.

Průměrná incidence nežádoucí příhody byla 48,3 na 1 000 pacientoroků při terapii migalastatem. Většina pacientů během léčby migalastatem neprodělala žádnou významnou nežádoucí příhodu – jednalo se o 77,1 % pacientů bez předchozí enzymatické terapie a 87,8 % pacientů původně na enzymatické terapii. Celkově tedy 17,5 % (22) pacientů užívajících migalastat prodělalo nějakou nežádoucí příhodu, u 1 % došlo ke zdvojnásobení koncentrace kreatininu, 12,4 % mělo významnou kardiální příhodu (pět pacientů arytmií – nejčastěji fibrilace síní, u dvou nestabilní angina pectoris) a 5,2 % pacientů významnou cerebrovaskulární příhodu (čtyři tranzitorní ischemické ataky, jedno krvácení, jedna embolie). Celková incidence dosahovala 30,7 kardiální příhody, 4,4 renální příhody a 13,2 cerebrovaskulární příhody na 1 000 pacientoroků. Časový medián do první významné příhody při podávání migalastatu činil 2,6 roku. Nebyl zjištěn významný rozdíl v incidenci nežádoucích příhod u pacientů původně na enzymatické léčbě a u pacientů rovnou léčených migalastatem. Vyšší incidence nežádoucích příhod byla zaznamenána u mužů především s klasickým fenotypem (s velmi nízkou nebo žádnou aktivitou enzymu, s projevy často již od dětství) a u pacientů ve věku nad 40 let.

Při analýze dalších variabilních faktorů do první příhody byla pouze nižší eGFR stanovena jako nezávislý negativní prognostický faktor. Při porovnání pacientů užívajících migalastat a enzymatickou léčbu (pouze 15 pacientů ze studie ATTRACT) byla zjištěna nižší incidence nežádoucích příhod při léčbě migalastatem (29 % versus 44 %).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Migalastat je analogem terminální galaktózy v Gb3, jedná se o farmakologický chaperon, který stabilizuje nedostatečně fungující enzym alfa-galaktosidázu A. Chaperony usnadňují buněčný transport neplně funkčního enzymu z endoplazmatického retikula do lysosomů, kde se od enzymu odpojí. Migalastat se podává perorálně v dávce obden. Působí pouze u některých záměnných mutací genu GLA. Pokud se aktivita enzymu po přidání chaperonu zvýší minimálně o 3 % na kultuře lidských embryonálních buněk ledvin, označuje se mutace jako ovlivnitelná chaperonem. Výhodou podávání migalastatu oproti enzymatické léčbě je, kromě podávání ve formě tablet, velký distribuční objem a dobrý průnik do centrální nervové soustavy a dalších tkání. Další výhodou oproti enzymatické léčbě je, že nedochází ke zvýšenému riziku tvorby protilátek proti enzymu, což jistě může ovlivnit dlouhodobé pozitivní působení chaperonu.

V této studii bylo sledováno 97 pacientů s Fabryho chorobou, u nichž byla přítomna mutace ovlivnitelná migalastatem, asi polovina pacientů byla nejdříve léčena enzymatickou léčbou. Významnou nežádoucí příhodu (kardiální, neurologickou nebo renální) prodělalo pouze 17,5 % pacientů při mediánu sledování pět let. Při analyzování dat ze studie ATTRACT během 18 měsíců byly významné příhody zjištěny u 29 % pacientů užívajících migalastat a u 44 % pacientů na enzymatické léčbě, i když na enzymatické léčbě bylo jen 15 pacientů. Tyto výsledky byly obdobné i po 30 měsících léčby.¹ V jiné studii s agalsidá-

Tyto incidence nežádoucích příhod při užívání migalastatu jsou nízké. Jsou srovnatelné z předchozích studií s náhradní enzymatickou léčbou (ERT), při porovnání s nesrovnatelným vzorkem jsou ale nižší. Nižší eGFR je nezávislým prediktorem dalších nežádoucích kardiálních a cerebrovaskulárních příhod.

zou B také 17 % pacientů prodělalo významnou příhodu během pěti let od zahájení enzymatické léčby.² Vyšší počet významných nežádoucích příhod byl pozorován během prvních šesti měsíců léčby, dále u mužů a pacientů, kteří zahájili enzymatickou léčbu až ve věku po 40. roce.

Z nefrologického pohledu je důležité, že u pacientů léčených migalastatem (2 01508,6 roku) byla prokázána dlouhodobá stabilizace renální funkce bez ohledu na pohlaví, a to jak u pacientů léčených, tak i neléčených enzymatickou léčbou před zahájením podávání migalastatu. I v této analýze byla vstupní hodnota eGFR stanovena jako nezávislý prediktor incidence všech závažných příhod během dlouhodobé léčby migalastatem. Podocyty jsou terminálně diferencované buňky a u Fabryho choroby jsou často již částečně zničeny během dětství. Včasné zahájení léčby Fabryho choroby je tedy zásadní jak z hlediska stabilizace nebo zpomalení poklesu renálních funkcí, tak i pro snížení výskytu nežádoucích kardiálních a neurologických příhod. Do budoucna se možná bude zvažovat i zahájení léčby Fabryho choroby u pacientů mladších 16 let.

Závěrem této studie bylo, že dlouhodobé podávání migalastatu (až 8,6 roku) je účinné a bezpečné, a to jak u pacientů předléčených, tak i nepředléčených enzymatickou léčbou. Vstupní eGFR představuje nejdůležitější prediktor výskytu významných nežádoucích příhod jak renálních, tak kardiovaskulárních a neurologických.

LITERATURA

1. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab* 2020;131:219–228.
2. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry registry. *J Med Genet* 2016;53: 495–502.

Přínos nových dialyzačních membrán a adsorpčních technik k extrakorporálnímu odstraňování myoglobinu u pacientů s rabdomyolýzou a akutním selháním ledvin

Jerman A, Andonova M, Persic V, et al. Extracorporeal Removal of Myoglobin in Patients with Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: Comparison of High and Medium Cut-Off Membrane and an Adsorber Cartridge.

Blood Purif 2022;51:907–911.

KLÍČOVÁ SLOVA: extrakorporální eliminace myoglobinu – hemoadsorpce – myoglobin – rabdomyolýza – vysokopropustné membrány

Akutní poškození ledvin (AKI) představuje nejčastější komplikaci rabdomyolýzy, jež postihuje více než polovinu pacientů s těžší formou tohoto patologického stavu.¹ Podstatnou úlohu v patogenezi postižení ledvin hraje tubulární precipitace myoglobinu uvolněného ze svalů. Standardní konzervativní léčba AKI u rabdomyolýzy zahrnuje tekutinovou podporu společně s alkalizací moči s cílem zlepšit prokrvení ledvin a zvýšit vylučování myoglobinu močí s omezením jeho usazování v tubulech.² Nicméně v případech závažného ledvinného poškození, zejména při oligurické formě, je účinnost této léčby značně limitována.

Relativně novou možností terapeutického ovlivnění poškození ledvin indukovaného rabdomyolýzou je mimotělní odstraňování myoglobinu z krve dialýzou s použitím nových hemodialyzačních membrán („high cut-off“ [HCO] a „medium cut-off“ [MCO]), které efektivně snižují sérové koncentrace látek obdobné či vyšší molekulové hmotnosti než myoglobin (18 kDa).^{3–5} Ke stejnému účelu lze využít rovněž hemoadsorpce s vysoce porézním polymerním adsorbérem, zejména v případech sepse a multiorgánového selhání jako součást komplexní léčby se současným odstraňováním prozánětlivých cytokinů.^{6,7}

Nicméně úloha mimotělního odstraňování myoglobinu v léčbě těžkého AKI spojeného s rabdomyolýzou není dosud, i přes používání v klinické praxi, zcela ověřena a prokázána, především kvůli absenci údajů o účinnosti dostupných metod a jejich srovnání.

Autoři komentované monocentrické retrospektivní studie se proto zaměřili na porovnání účinnosti tří výše

uvedených technik (hemodialýza s použitím HCO membrány Theralite®, hemodialýza s použitím MCO membrány Theranova® a hemoadsorpce s náplní CytoSorb®).

Do studie byli zařazeni pacienti s AKI a rabdomyolýzou splňující zařazovací kritéria: AKI 2.–3. stupně (dle definice Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) před zahájením hemodialýzy se současně přítomnou závažnou, ale kontrolovanou rabdomyolýzou se sérovými koncentracemi myoglobinu nad 20 000 µg/l. Pacienti podstoupili alespoň jednu hemodialyzační proceduru (HCO membrána při hemodiafiltraci s krevním průtokem 300 ml/min v trvání 6–8 h s rutinní substitucí albuminu nebo MCO membrána při hemodialýze s krevním průtokem 250 ml/min v trvání 4–6 h bez rutinní substituce albuminu nebo hemoadsorpce pomocí adsorbéru spojená s intermitentní hemodialýzou nebo kontinuálními metodami v trvání 12 h). Primárním sledovaným ukazatelem bylo snížení sérové koncentrace myoglobinu vyjádřené poměrem snížení hodnoty myoglobinu, která byla vypočtena jako $RR = (pre - post)/pre$ (pre – koncentrace myoglobinu v séru před zákrokem, $post$ – koncentrace myoglobinu v séru po zákroku). Jako bezpečnostní parametr byly mezi skupinami porovnány koncentrace albuminu před zákrokem a po něm.

Indikační kritéria splnilo 15 pacientů (10 mužů a 5 žen s průměrným věkem $58,8 \pm 15,2$ roku), kteří podstoupili celkem 28 dialyzačních procedur: 13 pacientů s HCO membránou, devět s MCO membránou a šest s adsorpční kazetou. Každý pacient byl léčen pouze jednou modalitou. Očekávané byly zjištěny významné rozdíly v délce léčby

a průtoku krve, které vyplývaly z předepsaných postupů. Naproti tomu sérové koncentrace myoglobinu před léčbou byly mezi skupinami podobné (průměrně 65 320 µg/l). Snížení koncentrace myoglobinu během procedur bylo signifikantní ve skupinách HCO membrán ($p = 0,03$) a MCO membrán ($p < 0,01$) a hraničně signifikantní ve skupině adsorbérů ($p = 0,06$). Poměry redukce myoglobinu (RR) byly ve všech skupinách srovnatelné (0,64 vs. 0,54 vs.

0,50). Hodnoty koncentrace albuminu v séru před zákrokem i po zákroku byly významně nižší ve skupině MCO ($p = 0,01$ oproti skupině HCO). Při rutinní substituci albuminu pouze ve skupině HCO zůstala sérová koncentrace albuminu během procedur stabilní ve všech podskupinách. Autoři závěrem konstatují vhodnost použití MCO membrán jako potenciálně optimální léčebné modality k léčbě AKI spojeného s těžkou rhabdomyolýzou.

KOMENTÁŘ

MUDr. Jiří Orság, Ph.D.,

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Závažné akutní poškození ledvin při rhabdomyolýze, zejména jeho oligurická forma, představuje i přes nesporné pokroky medicíny stále léčebnou výzvu. Závažnou skutečností zůstává, že 10 až 60 procent pacientů musí být minimálně po určité období léčeno náhradou funkce ledvin (RRT).⁸ Při kritických stavech pak znamená rozvoj AKI vyžadujícího RRT 59% úmrtnost ve srovnání s 22% úmrtností bez RRT.⁹

Mechanismy rozvoje AKI asociovaného s rhabdomyolýzou zahrnují ledvinou arteriální vazokonstrikci prostřednictvím aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron v důsledku rozvoje hypovolemie při úniku tekutiny z kapilár poškozených svalů, dále tubulární ischemické poškození a zánět. K tomu se přidává precipitace myoglobinu v ledvinovém tubulu, kde tvoří sloučeninu s uromodulinem.⁸ Samotný hem, který je obsažen v myoglobinu, rovněž způsobuje oxidační poškození buněk ledvinového tubulu.¹⁰ Sérová koncentrace myoglobinu při rhabdomyolýze koreluje s rizikem rozvoje AKI a s nutností hemodialýzy.¹¹

Odstranění nálože myoglobinu z krve mimotělní eliminační metodou může snížit tubulární precipitaci a podpořit tak zotavení ledvin. Vzhledem k molekulové hmotnosti myoglobinu (17–18 kDa) bylo toto umožněno až vývojem membrán s propustností pro větší molekuly (HCO membrána – Theralite®, MCO membrána – Theranova®). Jiným přístupem je adsorpce myoglobinu při použití adsorbérů užívaných pro odstraňování cytokinů u kritických septických stavů – CytoSorb®.

Oporu pro použití těchto metod v klinické praxi tvoří práce zahrnující většinou jednotlivé pacienty či jejich malé soubory, které ale ukázaly na potenciál výše uvedených procedur. HCO membrány účinně eliminují myoglobin při použití v rámci hemodialýzy či hemodiafiltrace, jejich nevýhodou je kromě vysoké ceny nutnost substituce albuminu.^{3,12} Tento problém řeší použití MCO membrány při klasické hemodialýze, jejímž původním účelem je zlepšit efektivitu a dlouhodobé výsledky hemodialýzy u pacientů nevhodných pro hemodiafiltraci.^{13,14}

Hemoadsorpce s použitím adsorpčních kazet představuje specifické řešení vhodné pro užší skupinu pacientů s rhabdomyolýzou v rámci kritických a septických stavů, kdy využijeme i odstraňování cytokinů.^{15,16}

V klinické praxi jsou tyto metody recentně využívány nikoliv jako prevence k zabránění rozvoji AKI, ale až při splnění dalších indikačních kritérií pro jejich využití. Tato skutečnost vychází z absence dostateku důkazů o přínosu preventivního užití eliminačních metod oproti konvenční léčbě (Cochraneův přehled provedený v roce 2014).¹⁷ Časná RRT může být ale prospěšná u pacientů, kteří mají kontraindikace k agresivní tekutinové resuscitaci.

Komentovaná práce se zaměřila na porovnání výše zmíněných metod, které jsou nyní k dispozici v klinické praxi z hlediska jejich schopnosti odstraňování myoglobinu jako hlavního patofyziologického mediátoru poškození ledvin při rhabdomyolýze. Výsledky nejsou překvapivé vzhledem k již dříve prokázané účinnosti metod samostatně. Přínosem je tedy zejména jejich srovnání, které ukazuje na podobnou schopnost eliminace myoglobinu. Pro klinické použití konkrétní metody se tak dostávají do popředí další faktory, jako jsou dostupnost a cena jednotlivých procedur či nutnost substituce albuminu. Hlavními limitacemi sdělení, jak přiznávají sami autoři, jsou zejména retrospektivní charakter studie s příliš nízkým počtem pacientů, resp. provedených výkonů a absence kontrolní skupiny.

V souhrnu lze uzavřít, že tato studie – s vědomím všech jejích limitací – přináší další důležitý střípek do mozaiky vědomostí o přínosu extrakorporálního odstraňování myoglobinu u závažného akutního ledvinového poškození při rhabdomyolýze. Byla prokázána efektivní eliminace myoglobinu z cirkulace při použití jak HCO membrán, tak MCO membrán s poukazem na výhodnost MCO membrán z hlediska funkční i nákladové efektivity a absence nutnosti substituce albuminu. Použití adsorpčních technik se jeví přínosné v situacích multiorgánového selhávání vyžadujících paralelní eliminaci zánětlivých cytokinů. K zařazení těchto metod do standardní léčby a zejména k jejich samostatnému preventivnímu použití zbývá ovšem stále prokázání jejich účinnosti oproti konzervativní léčbě v prospektivních studiích s „tvrdými“ klinickými výstupy – navrácení ledvinových funkcí či zkrácení doby trvání selhání ledvin.

LITERATURA

1. Vangstad M, Bjørnaas MA, Jacobsen D. Rhabdomyolysis: a 10-year retrospective study of patients treated in a medical department. *Eur J Emerg Med* 2019;26:199–204.
2. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
3. Premru V, Kovač J, Buturović-Ponikvar J, et al. High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial* 2011;15:287–291.
4. Hutchison CA, Harding S, Mead G, et al. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs* 2008;32:910–917.
5. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165–172.
6. Dilken O, Ince C, van der Hoven B, et al. Successful reduction of creatine kinase and myoglobin levels in severe rhabdomyolysis using extracorporeal blood purification (CytoSorb). *Blood Purif* 2020;49:743–747.
7. Scharf C, Liebchen U, Paal M, et al. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care* 2021;25:41.
8. Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016;20:135.
9. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995;17:467–474.
10. Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:671–692.
11. Premru V, Kovač J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 2013;17:391–395.
12. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, et al. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract* 2012;121:c159–c164.
13. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165–172.
14. Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, et al. Efficacy and safety of expanded hemodialysis with the TheraNova 400 dialyzer: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1310–1319.
15. Dilken O, Ince C, van der Hoven B, et al. Successful reduction of creatine kinase and myoglobin levels in severe rhabdomyolysis using extracorporeal blood purification (CytoSorb). *Blood Purif* 2020;49:743–747.
16. Scharf C, Liebchen U, Paal M, et al. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care* 2021;25:41.
17. Zeng X, Zhang L, Wu T, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD008566.

Dialyzační neurotrauma – téma významné pro akutní i chronické stavy

Anazodo UC, Wong DY, Thériberge Jean, et al. Hemodialysis-Related Acute Brain Injury Demonstrated by Application of Intradialytic Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy.

J Am Soc Nephrol 2023;34:1090–1104.

KLÍČOVÁ SLOVA: biokompatibilita – cirkulační stres – dialýza – kontinuální náhrada funkce ledvin – mozkové funkce – orgánová dysfunkce – riziko dialýzy

Dialyzační léčba představuje bezesporu život zachraňující nástroj současné medicíny. Navzdory technologickým pokrokům ale umí i škodit. Dialýzou vyvolávaný multisystémový stres je zřejmě důležitým modifikátorem akutních i chronických onemocnění a může přispívat k multiorgánovému poškození nasedajícímu na preexistující komorbiditě, či dokonce zasahovat do celkového výsledku pacienta. Opakovaně nás zaskočí pacient s nepřiměřenou a často i velmi dramatickou reakcí na dialyzátor manifestovanou rychle se rozvíjející dušností, tachykardií, hypotenzí či poruchou vědomí. Tyto stavy jsou dobře viditelné a důrazně nám připomínají, že klinicky mnohem méně viditelné, či dokonce neviditelné důsledky bioinkompatibility dialyzačních metod by mohly v dlouhodobém horizontu páchat nezvratitelné škody. Kontakt krve s membránou indukuje řadu systémových inflamatorních procesů, jež zahrnují leukocyty, destičky, komplement, inflamatorní a koagulační systém. V širším slova smyslu zasahují do procesu biokompatibility všechny aspekty dialyzační léčby – složení a teploty dialyzačních roztoků, permeabilita membrán a typ clearance solutů (difuze, konvekce), typ úvodní sterilizace, reziduální materiál z procesu výroby apod. Nejvíce studovanými mechanismy, kterými dialyzační procedura způsobuje cirkulační stres a orgánové poškození, jsou intradialyzační hypovolemie, epizody

hypotenze, hypoxemie, osmotický a termální stres, náhlé změny koncentrace solutů či srdeční arytmie.¹

Nástup inovativních technik funkčního a molekulárního zobrazení (např. funkční magnetická rezonance [MR], protonová MR spektroskopie) postupně proniká i do klinického výzkumu a neinvazivní cestou umožňuje získávat velmi detailní vhled do regionální tkáňové perfuze a buněčného metabolismu. Kanadská skupina nedávno uveřejnila tuto komentovanou studii, ve které se autoři zabývali u 17 pacientů akutním vlivem jediné dialyzační procedury na anatomické, metabolické, funkční a neurokognitivní funkce právě s využitím metod pokročilého molekulárního zobrazení technikami magnetické rezonance a protonové MR spektroskopie. Data hodnotili před dialýzou a během posledních 60 minut dialyzační procedury (tj. během maxima cirkulačního stresu). Výsledky ukázaly významné intradialytické změny v objemu mozkové tkáně, difuzní metrice a v mozkové koncentraci metabolitů. Souhrnně tyto změny odpovídají rozvoji regionální mozkové ischemie v mnohočetných regionech bílé hmoty, cytotoxickému edému a tkáňovému energetickému deficitu. Autoři uzavírají, že jejich studie je prvním přímým důkazem o významných intradialytických změnách v mozkové tkáni, a logicky spekulují o dlouhodobých neurologických důsledcích opakovaných dialyzačních inzultů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Riziko cirkulačního stresu a multiorgánového poškození dialyzačními procedurami má své důležité implikace nejen u chronických dialyzačních procedur, ale i v akutní medicíně. Nedáv-

né důkazy nesvědčí pro přínos časně, či dokonce preemptivní indikace k náhradě funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) u kriticky nemocných s akutním poškozením ledvin. Na-

opak, pokud nejsou přítomny urgentní důvody k zahájení RRT (např. konzervativně neřešitelná život ohrožující hyperkalemie, plicní otok), je uvážlivá strategie „wait and watch“ upřednostněna. Zatím lze jen spekulovat, do jaké míry nežádoucí důsledky napojení na mimotělní oběh negují či neutralizují předpokládaný prospěch z časné korekce metabolických a uremických důsledků akutního poškození ledvin a kritického stavu obecně. I když srovnání intermitentních metod s kontinuálními nemá z pohledu medicíny založené na důkaze jasného vítěze, existují signály o vyšším riziku pomalejší obnovy renálních funkcí, či dokonce trvalé závislosti na dialýze u nemocných, kteří byli v úvodu kritického stavu léčeni intermitentními metodami. V této souvislosti se stále intenzivněji začíná hovořit o analogii s ventilátorem indukovaným poškozením plic, kdy tzv. dialytrauma může podobnými mechanismy poškozovat již poškozené či reparující se ledviny (tzv. renální barotrauma v důsledku intraprocedurální hypotenze, renální volutrauma způsobené procedurální hypovolemií, spekuluje se i o tzv. azotraumatu). Jasná preference kontinuálních metod je u pacientů s rizikem nebo přítomností nitrolební hypertenze (např. u poranění mozku, akutního selhání jater), kdy intermitentní metody prokazatelně nitrolební hypertenzi zhoršují. Komentovaná práce je v tomto ohledu dalším přesvědčivým důkazem o neurologickém riziku intermitentní dialýzy, zejména u pacientů s vulnerabilním mozkovým prostředím. Do jaké míry se mohou cyklické, intermitentní změny mozkové perfuze, metabolismu a osmotických shiftů promítnout i do zásadní problematiky deliria kriticky nemocných, nevíme, ve světle nových poznatků je to zcela jistě legitimní hypotéza zasluhující prioritní pozornost dalšího výzkumu.

U chronicky dialyzovaných pacientů jsou poškozené kognitivní funkce a vysoké riziko cévních mozkových příhod rovněž mimořádným klinickým problémem, který velmi negativně ovlivňuje kvalitu života dialyzovaných nemocných. Strukturální změny mozku zahrnující tiché infarkty, hyperintenzity bílé hmoty či mozkové atrofie jsou dobře popsány nálezy u této populace. Podobně dřívější studie poukázaly na možné přispění opakovaných dialyzačních procedur k rozvoji a progresi kognitivních poruch, které jsou přítomny u více než třetiny všech dialyzovaných pacientů.^{2,3} Neuropsychiatrické poruchy spojené s dialyzačním léčením mají jistě více než jeden společný mechanismus. Za hlavní je níméně pokládán již výše uvedený cirkulační stres způsobující snížení mozkového krevního průtoku v průběhu dialýzy v terénu alterované cerebrovaskulární fyziologie dialyzovaných pacientů (např. nedostatečná mozková autoregulace, porušená cévní poddajnost). Redukce mozkové perfuze může dosahovat až 10 % výchozí hodnoty.⁴ Dalšími faktory jsou intradialyzační hypotenze, myokardiální stunning a samozřejmě s procedurou spojená inflamatorní odpověď. I když je komentovaná studie prvním přímým průkazem nežádoucích dopadů dialyzačního stresu na centrální nervový systém, další vědecké kroky jsou potřebné k doložení kauzálního vztahu mezi popsávanými změnami a kognitivním či strukturálním poškozením a k prostudování důsledků kumulativního působení náhrady funkce ledvin v dlouhodobém horizontu. Podobně se nabízí otázka, zda jsou pozorované změny stejné i při použití jiných dialyzačních modalit. Neméně klíčovou oblastí je hledání opatření, která by mohla nežádoucí vlivy dialyzační léčby omezit. Takovým příkladem může být ochlazení dialyzačního roztoku, které mělo protektivní vliv na mikrostrukturu bílé hmoty mozkové.⁵

LITERATURA

1. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, et al. Dialysis-Induced Cardiovascular and Multiorgan Morbidity. *Kidney Int Rep* 2020;5:1856–1869.
2. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA. Investigating the relationship between cerebral blood flow and cognitive function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:147–158.
3. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CW. Randomized controlled trial of individualized dialysate cooling for cardiac protection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1408–1417.
4. Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, et al. Kidney function and cerebral blood flow: the Rotterdam Study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:715–721.
5. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:957–965.

Doporučení k léčbě vysokého krevního tlaku Evropské společnosti pro hypertenzi podporované Evropskou renální asociací (ERA) a Mezinárodní společností pro hypertenzi (ISH)

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: cílový krevní tlak – farmakologická léčba – guidelines – hypertenze

Nová doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi vycházejí již pět let po předchozích, přičemž změny jsou spíše kvantitativní než kvalitativní. Doporučení mají 199 stran, jsou tedy velmi podrobná a není možné z nich provést stručný výtah. Jenom seznam nových nebo rozšířených částí má 22 bodů. Tento článek se bude tedy věnovat jenom podstatným informacím.

Definice hypertenze zůstává stejná, tedy systolický tlak ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický tlak ≥ 90 mm Hg. Klasifikace také zůstává jako v doporučeních z roku 2018, v tabulce přibyla pouze izolovaná diastolická hypertenze, která je definována jako systolický tlak nižší než 140 mm Hg a diastolický tlak ≥ 90 mm Hg. Rozdělení do stadií 1–3 podle orgánového poškození zůstává také v platnosti (**tab. 1**).

TAB. 1 Stupně a stadia hypertenze

Stupně hypertenze		
Hypertenze	STK (mm Hg)	DTK (mm Hg)
Stupeň 1	140–159	a/nebo 90–99
Stupeň 2	160–179	a/nebo 100–109
Stupeň 3	≥ 180	a/nebo ≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	$a < 90$
Izolovaná diastolická hypertenze	< 140	$a \geq 90$
Stadia hypertenze		
Stadium 1	Absence: orgánového poškození, diabetu, KVO nebo CKD G ≥ 3	
Stadium 2	Orgánové poškození, diabetes, CKD G3	
Stadium 3	KVO nebo CKD G4 nebo G5	

CKD – chronické onemocnění ledvin; DTK – diastolický krevní tlak; KVO – kardiovaskulární onemocnění; STK – systolický krevní tlak.

TAB. 2 Cílové hodnoty tlaku při léčbě

Věk	Cílový tlak (mm Hg)
18–64 let	< 130/80
65–79 let	< 140/80 (130/80)
65–79 let s izolovanou systolickou hypertenzí	STK 140–150 (130–139)
≥ 80 let	STK 140–150 (130–139), DTK < 80

DTK – diastolický krevní tlak; STK – systolický krevní tlak.

() Hodnot v závorce možno dosahovat u pacientů, kteří je dobře tolerují.

U pacientů, kteří nejsou zařazeni do stadia 2 nebo 3 na základě komorbidit, by se mělo zhodnotit celkové kardiovaskulární riziko na základě tabulek SCORE₂ pro osoby ve věku do 69 let a SCORE-OP pro osoby sedmdesátileté a starší.

Pokud jde o diagnózu, každá návštěva u lékaře by měla zahrnovat změření krevního tlaku. Pravidelné kontroly se doporučují u osob čtyřicetiletých a starších. U jedinců s vysokým rizikem, ale bez hypertenze by měly být kontroly prováděny jedenkrát ročně.

K měření tlaku se používá automatizované měření v ordinaci, zápěstní manžety jen v případě nedostupnosti měření pažní manžetou. Měření bez manžety („chytré“ hodinky apod.) se nedoporučuje. Přestože nejsou k dispozici randomizované studie, doporučuje se doplnit měření tlaku v ordinaci domácím měřením nebo ambulantním 24hodinovým měřením. Domácí měření by měl pacient provádět sedm dní před návštěvou v ordinaci, kdy si dvakrát denně změří krevní tlak (vždy dvě měření ráno a dvě večer). Hodnotí se průměr tlaků bez započítání prvního dne měření.

Léčba hypertenze: Režimová opatření by měla být doporučena vždy. K režimovým opatřením je přidáno doporučení zajistit příjem draslíku kolem 3,5 g za den, pokud možno převážně v dietě, nikoliv v tabletách.

Hranice pro zahájení medikamentózní terapie jsou u dospělých ve věku do 80 let stanoveny na hodnotě 140/90 mm Hg. U pacientů starších 80 let je hranice systolického tlaku 160 mm Hg. Naopak u osob s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) je hranice už 130/80 mm Hg. U křehkých osob se má postupovat individuálně.

Cílový tlak u léčených pacientů shrnuje **tabulka 2**. Cílové hodnoty nemají být nižší než 120/70 mm Hg. Pouze u pacientů, kteří mají izolovanou systolickou hypertenzi, lze opatrně zvyšovat medikaci z důvodu vysokého systolického tlaku, i když diastolický tlak je nižší než 70 mm Hg. Doporučení pro dospělé lze použít pro adolescenty ve věku od 16 let. Pro děti do tohoto věku se jako hranice pro diagnózu používá 95. percentil tlaku v populaci a je to i cílová hodnota, pod kterou by měla léčba tlak snížit. U dětí s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a proteinurií se doporučuje snížení až pod hodnoty 50. percentilu.

TAB. 3 Indikace užití betablokátorů v léčbě hypertenze

Doporučené indikace

Chronické koronární syndromy
Stav po infarktu myokardu
Akutní koronární syndrom
HFrEF a HFpEF z důvodu ischemie, arytmie, tachykardie
Fibrilace síní: prevence, kontrola rytmu, kontrola srdeční frekvence
Ženy schopné těhotenství nebo plánující těhotenství
Hypertenze v těhotenství

Indikace, kde betablokátorů mohou být vhodné

Hypertenze s klidovou srdeční frekvencí > 80 tepů/min
Emergence, urgence, parenterální podání
Perioperační hypertenze
Velká operace
Nadměrná tlaková odpověď na cvičení a stres
Syndrom hyperkineze
Posturální ortostatická tachykardie
Ortostatická hypertenze
Obstrukční spánková apnoe
Periferní arteriální postižení s kladivkami
CHOPN
Portální hypertenze, jícnové varixy při cirhóze, opakované krvácení
Glaukom
Hypertyreóza
Hyperparatyreóza při uremii
Migréna
Esenciální třes
Tréma a úzkostné poruchy
Psychiatrické poruchy (posttraumatický stres)

HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc.

Výběr antihypertenziv je stejný jako v minulých doporučeních, ale betablokátorů se opět dostávají mezi antihypertenziva první linie a mohou se užívat v jakékoliv kombinaci s ostatními antihypertenzivy. Užití betablokátorů je indikováno nebo je přínosné v mnoha situacích, které jsou popsány v **tabulce 3**.

Minulá doporučení odmítala invazivní metody léčby hypertenze, ale současný text se opět vrací k denervaci renálních tepen jako možnosti volby u rezistentní hypertenze, kde se nedaří dosáhnout cílového tlaku farmakologicky.

KOMENTÁŘ

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

Hypertenze je onemocnění časté, snadno diagnostikovatelné a s rozsáhlými možnostmi léčby. Velké množství poznatků vede ovšem k tomu, že doporučení jsou stále komplexnější. Metaanalýzy a rozsáhlé databáze dokážou posoudit rozdíl v riziku komplikací mezi patientskými skupinami, které se liší krevním tlakem jen o několik mm Hg, což je podstatně méně než intraindividuální variabilita. Rozšířené možnosti měření tlaku mimo ordinaci vedou ke stále většímu zapojení do diagnózy a kontroly léčby. Výsledkem je ovšem větší množství kategorií krevního tlaku a nejednotná hranice cílového krevního tlaku, která se může lišit nejen při komorbiditách, ale i „jen“ podle rizikových faktorů. Všechny tyto hodnoty jsou ovšem arbitrární a pro konkrétního jedince nemusejí být vhodné. V reálném životě pak vstupují do hry ještě preference pacienta, jeho compliance a reálná tolerance léčby.

Kromě vlastního posouzení krevního tlaku zmiňovaná doporučení zahrnují i posouzení kardiovaskulárního rizika podle škály SCORE² pro pacienty ve věku do 70 let nebo SCORE-OP³ pro pacienty starší. Individuální míra rizika je zde navíc posuzována na pozadí zařazení země do kategorie s nízkým, středním, vysokým (kam patří bohužel Česká republika) a velmi vysokým rizikem.

Doporučení tedy mohou vést k nutnosti komplikovaného diagnostického a hodnotícího postupu, ačkoliv ve většině situací si ho lze podstatně zjednodušit. SCORE-OP pro naši populaci není v podstatě ani nutné stanovovat, protože až na ženy nekuřačky v nejnižší věkové kategorii s perfektně kompenzovaným tlakem a cholesterolem mají všichni ostatní riziko vysoké. Stejně tak diabetici patří mezi osoby s vysokým rizikem

a naši nefrologičtí pacienti s onemocněním od stadia CKD G3 se automaticky ocitají ve stadiu hypertenze 2 nebo 3.

Komplexní data vedou také k různým návrhům cílových tlaků v různých pramenech. Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension, ESH) výslovně radí nesnižovat tlak na hodnotu systoly nižší než 120 mm Hg, což platí i pro pacienty s CKD. Poslední doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) naproti tomu u pacientů s CKD doporučují hodnoty systolického krevního tlaku nižší než 120 mm Hg.³

Výběr léku u pacientů s komorbiditami nebo jinými situacemi, ke kterým je nutno přihlídnout, je také většinou dán i tím, jakou dosavadní medikaci užívají. Dobře je to vidět na seznamu indikací betablokátorů, které se opět vrátily do základních léků. Zejména pacienti s koronárními syndromy v anamnéze nebo s tachyfibrilací mají většinou betablokátor již indikovaný z důvodu své choroby. Pokud tedy nejde o pacienta předtím vůbec neléčeného, pak spíše hledáme skupinu léků, které pacient ještě nemá.

Jedním z největších přínosů nových doporučení je zahrnutí i dětské populace. Přestože zátěž hypertenzí u těchto věkových kategorií není tak vysoká jako u starších jedinců, je nutné mít pro ně doporučení. Zároveň je ideální, když přechod pacienta od dětského lékaře k lékaři pro dospělé je co nejvíce usnadněn. I tomuto přechodnému období se doporučení výslovně věnují.

Komentovaná práce hodnotí podrobně postupy u rezistentní hypertenze, hypertenzních urgencí a emergencí, hypertenze v těhotenství a při kojení, u pacientů s komorbiditami, jako jsou diabetes, kardiovaskulární onemocnění a CKD. Vzhledem k rozsahu budou tyto části komentovány v příštím čísle.

LITERATURA

1. SCORE² working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE² risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–2454.
2. SCORE²-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE²-OP risk prediction algorithms: estimating incident

cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–2467.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1–S87.

Zilebesiran – léčba hypertenze pomocí interference RNA

Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228–238.

KLÍČOVÁ SLOVA: angiotenzinogen – hypertenze – interference RNA – systém renin-angiotenzin – zilebesiran

Hypertenze je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a chronického onemocnění ledvin a hlavním ovlivnitelným faktorem mortality z kardiovaskulárních příčin. Přes dostupné účinné terapeutické postupy téměř polovina pacientů s hypertenzí nedosáhne na léčbě doporučených cílových hodnot krevního tlaku jednak v důsledku nedostatečného úsilí lékařů o adekvátní intenzifikaci léčby, jednak kvůli nedostatečné adhezenci pacientů ke každodennímu užívání léků.¹ Navíc i u pacientů s uspokojivými hodnotami krevního tlaku v ordinaci může být kontrola krevního tlaku suboptimální v důsledku výrazné variability krevního tlaku během dne a v delším časovém období.²

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) hraje v regulaci krevního tlaku ústřední roli. Standardním způsobem inhibice systému RAAS je podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II nebo inhibitorů receptoru pro mineralokortikoidy. Zcela nový koncept představuje inhibice jaterní syntézy prekursoru angiotenzinu II angiotenzinogenu pomocí „antisense“ (komplementárních) oligonukleotidů nebo malé interferující RNA (small interfering RNA, siRNA). Zatímco v případě komplementárních oligonukleotidů jde zejména o zabránění translaci mRNA pro příslušný protein a vzhledem k obvykle neúplné komplementaritě může dojít i k inhibici translace mRNA pro další proteiny s nežádoucími účinky, siRNA vzhledem k plné komplementaritě váže specificky pouze cílovou mRNA, která je pak intracelulárně degradována.³

Zilebesiran je tvořen malou interferující RNA (siRNA) kovalentně vázanou na N-acetylgalaktosamin (GalNac), který se s vysokou afinitou váže na jaterní asialoglykoproteinový receptor. Zilebesiran specificky snižuje hodnoty mRNA jaterního angiotenzinogenu, prekursoru angiotenzinu II, a brání tím zpětnovazebnému zvýšení koncentrace

angiotenzinu I (u inhibitorů ACE) i angiotenzinu II (u blokátorů receptoru pro angiotenzin).^{4,5} Tím, že je účinek siRNA cílen do hepatocytu, nedochází k ovlivnění tvorby angiotenzinogenu v jiných orgánech, včetně ledvin. Vazba zilebesiranu na jaterní asialoglykoproteinový receptor naopak zajišťuje téměř kompletní zastavení syntézy angiotenzinogenu v játrech.⁶ Inhibice jaterní syntézy angiotenzinogenu je dlouhodobá a umožňuje s.c. podávání zilebesiranu jednou za 3–6 měsíců.

Ve studii fáze 1 byly sledovány bezpečnost, farmakokinetika a farmakodynamika zilebesiranu a vliv zilebesiranu na systolický a diastolický krevní tlak sledovaný pomocí 24hodinové ambulantní monitorace. Do studie byli randomizováni pacienti ve věku 18–65 let s léčenou nebo neléčenou hypertenzí s průměrným systolickým tlakem v ordinaci vsedě 130–165 mm Hg (v částech A a B) a 135–165 mm Hg (v části E) a průměrným systolickým krevním tlakem při ambulantní monitoraci krevního tlaku vyšším než 130 mm Hg (dva týdny po vysazení antihypertenzní medikace). Do studie nebyli zařazováni pacienti se sekundární hypertenzí, ortostatickou hypotenzí, diabetem, kardiovaskulárním onemocněním a současnou nebo předpokládanou léčbou betablokatory.

V části A studie byli pacienti s hypertenzí randomizováni v poměru 2 : 1 k podávání jedné ze zvyšujících se dávek zilebesiranu (10, 25, 50, 100, 200, 400 a 800 mg) nebo k podávání placebo a sledování 24 týdnů. Část studie B pak hodnotila efekt 800 mg zilebesiranu na krevní tlak za podmínek diety s nízkým nebo vysokým obsahem soli a část E hodnotila efekt zilebesiranu podávaného současně s irbesartanem.

V části A užívalo každou dávku zilebesiranu pokaždé 12 pacientů. Přídavná antihypertenzní terapie byla povolena na základě rozhodnutí investigátora v 8. týdnu studie u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. V části B byli pacienti nejprve exponováni dietě s nízkým (0,23 g/den)

a vysokým obsahem (5,75 g/den) soli a pak byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě fixní dávkou 800 mg zilebesiranu nebo k podávání placeba a znovu vystaveni (mezi 43.–56. týdnem od podání zilebesiranu) cyklu diety s nízkým a vysokým obsahem soli. Hlavním cílem části B bylo zjistit, zda příjem soli ovlivňuje antihypertenzní účinek zilebesiranu. V části E pacienti obdrželi jednu dávku zilebesiranu 800 mg a ti z nich, kteří měli po šesti týdnech systolický tlak ≥ 120 mm Hg, obdrželi navíc 300 mg irbesartanu jednou denně po dobu dvou týdnů. Po skončení fází A, B a E byli pacienti dále kvůli posouzení bezpečnosti léčby zilebesiranem dlouhodobě sledováni.

Primárním sledovaným parametrem byla bezpečnost léčby. Sekundárními sledovanými parametry byly změny sérové koncentrace angiotenzinogenu a farmakokinetika zilebesiranu. Exploratorní sledované parametry zahrnovaly změny systolického a diastolického krevního tlaku při ambulantní monitoraci TK v 6., 8., 12. a 24. týdnu v části studie A a také během diety s nízkým a vysokým obsahem soli v části studie B a před podáním a po podání irbesartanu v části studie E.

Do studie bylo zařazeno celkem 107 pacientů (84 pacientů do části A, 12 do části B a 16 do části E). Průměrný věk pacientů byl 53,5 roku, 62 % pacientů byli muži, 25 % Afroameričané a průměrný 24hodinový systolický tlak byl $140,3 \pm 9,0$ mm Hg.

Nežádoucí účinky se vyskytly u 72 % pacientů léčených zilebesiranem a u 88 % pacientů na placebo. Nejčastěji šlo (ve více než 5 %) o bolesti hlavy, reakci v místě vpichu a infekci horních cest dýchacích, většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity. Pět ze 107 pacientů mělo mírnou přechodnou reakci v místě vpichu. Nebyl zaznamenán žádný případ hypotenze, hyperkalemie nebo zhoršení renální funkce. Nedošlo k žádnému úmrtí ani k neplánované hospitalizaci. Přechodný nízký titr protilátek proti zilebesiranu byl prokázán jen u dvou pacientů.

V části A měli pacienti léčení zilebesiranem pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu úměrný podané dávce zilebesiranu. Jedna dávka zilebesiranu ≥ 100 mg vedla k více než 90% poklesu sérové koncentrace angiotenzinogenu, která byla stabilní mezi 3.–12. týdnem studie. U pacientů, kterým bylo podáno 800 mg zilebesiranu, přetrvával více než 90% pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu celých 24 týdnů a podobný pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu byl zaznamenán ve 12. týdnu také v části B a E. Irbesartan neměl na koncentraci angiotenzinogenu žádný efekt. Po dávce zilebesiranu ≥ 200 mg byl zaznamenán i mírný pokles hodnot protilátek reagujících s panelem antigenů (PRA) a sérové koncentrace aldosteronu, angiotenzinu I a angiotenzinu II.

V části A byla zaznamenána korelace mezi dávkou zilebesiranu a poklesem systolického krevního tlaku při ambulantní monitoraci TK. Pokles systolického krevního tlaku koreloval s poklesem sérové koncentrace angiotenzinogenu. Jedna dávka zilebesiranu (≥ 200 mg) vedla do osmi týdnů k poklesu systolického krevního tlaku o více než 10 mm Hg a diastolického krevního tlaku o více než 5 mm Hg. Tento pokles přetrvával 24 týdnů. Výsledky části B a E ukázaly oslabení efektu zilebesiranu u pacientů na dietě s vysokým obsahem soli a potenciací efektu zilebesiranu současným podáním irbesartanu.

Průměrný pokles systolického, resp. diastolického krevního tlaku v osmém týdnu po podání zilebesiranu v dávce 800 mg dosahoval $22,5 \pm 5,1$ mm Hg, resp. $10,8 \pm 2,7$ mm Hg. Pokles byl podobný v průběhu celého dne. Pokles krevního tlaku po podání zilebesiranu byl výrazně potencován dietou s nízkým obsahem soli, ale byl stále výrazně nižší než u pacientů, kteří byli na dietě s nízkým obsahem soli a zilebesiran neúčinkovali. V části E byl efekt zilebesiranu mírně potencován přidáním irbesartanu (další pokles systolického, resp. diastolického krevního tlaku v osmém týdnu o $6,3 \pm 3,1$ mm Hg, resp. o $3,0 \pm 1,9$ mm Hg).

KOMENTÁŘ

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

Zilebesiran tedy u pacientů s hypertenzí v závislosti na dávce dlouhodobě (na 24 týdnů) snížil výrazně sérovou koncentraci angiotenzinogenu, podobně jako v dříve testovaných experimentálních modelech, včetně chronického onemocnění ledvin.⁷ Zilebesiran byl velmi dobře tolerován a v této relativně malé studii nebylo jeho užívání spojeno se žádnými závažnými nežádoucími účinky. Možným nežádoucím účinkům zilebesiranu ale bude nutno věnovat pozornost v průběhu jeho dalšího testování u většího počtu nemocných.

Pokles sérové koncentrace angiotenzinogenu byl provázen v závislosti na dávce významným celodenním poklesem systolického i diastolického krevního tlaku, který byl jasně vyjádřen osm týdnů po podání zilebesiranu a přetrvával 24 týdnů. Pokles krevního tlaku po léčbě zilebesiranem bylo možné zčásti neu-

tralizovat dietou s vysokým obsahem soli. Efekt zilebesiranu byl naopak mírně potencován irbesartanem.

Výhodou zilebesiranu kromě dlouhodobého účinku může být i absence kompenzatorního vzestupu hodnot metabolitů angiotenzinogenu a aldosteronu u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II.⁸ Jiné studie ukázaly, že kombinace několika inhibitorů systému RAAS může být spojena s hyperkalemií a zhoršením renální funkce.⁹

Jaterně specifický efekt zilebesiranu může být také jednou z příčin, proč při léčbě zilebesiranem nebyla zaznamenána ani hyperkalemie, hypotenze, ani zhoršení renální funkce. Je ale třeba si uvědomit, že v klinické praxi může být při léčbě zilebesiranem hypotenze častější, např. v souvislosti s volumovou

deplecí, krvácením, sepsí, infarktem myokardu nebo srdečním selháním.

Zilebesiran by tedy na základě těchto předběžných zkušeností mohl být při subkutánním podávání jednou za 3–6 měsíců účinným lékem na hypertenzi, který garantuje stabilní 24hodinovou kontrolu TK a omezuje variabilitu krevního tlaku. Jak noční hypertenze, tak větší variabilita krevního tlaku jsou spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod. Nutné budou samozřejmě další studie fáze 2 a eventuálně (v případě úspěchu) i fáze 3, které by měly studovat efekt zilebesiranu i u běžné hypertenzní populace vyššího věku s celou řadou komorbidit a u pacientů s těžkou hypertenzí.

I když byly do studie zařazeny i ženy plodného věku, pokud užívaly antikoncepci, nelze (podobně jako u jiných inhibitorů RAAS) vyloučit možný teratogenní účinek zilebesiranu. V mo-

delu preeklampsie u potkanů ale žádné nepříznivé vlivy siRNA snižující koncentraci angiotenzinogenu na vývoj plodu nebyly zaznamenány. Zilebesiran zřejmě nepřestupuje placentární bariéru.

Zilebesiran je nyní testován ve dvou studiích fáze 2: KARDIA-1 (NCT04936035) – zilebesiran v monoterapii u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí – a KARDIA-2 (NCT05103332) – zilebesiran v kombinaci s dalšími antihipertenzivy.

Léčba hypertenze pomocí siRNA má řadu potenciálních výhod – dlouhodobý vyrovnaný efekt, ve srovnání s denním užíváním perorální medikace výrazně lepší adherenci a nízký výskyt nežádoucích účinků. Pokud proběhnou úspěšně i studie fáze 2 a 3, může se náš přístup k léčbě hypertenze poměrně brzy výrazně změnit.

LITERATURA

1. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–1140.
2. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34–42.
3. Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, et al. Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development – An introductory review. *Br J Pharmacol* 2022 Oct 17. doi: 10.1111/bph.15972. Online ahead of print.
4. Ranasinghe P, Addison ML, Webb DJ. Small interfering RNA therapeutics in hypertension: a viewpoint on vasopressor and vasopressor-sparing strategies for countering blood pressure lowering by angiotensinogen-targeting small interfering RNA. *Am Heart Assoc* 2022;11:e027694.
5. Kahlon T, Carlisle S, Otero Mostacero D, et al. Angiotensinogen: more than its downstream products: evidence from population studies and novel therapeutics. *JACC Heart Fail* 2022;10:699–713.
6. Uijl E, Mirabito Colafella KM, Sun Y, et al. Strong and sustained antihypertensive effect of small interfering RNA targeting liver angiotensinogen. *Hypertension* 2019;73:1249–1257.
7. Bovée DM, Ren L, Uijl E, et al. Renoprotective effects of small interfering RNA targeting liver angiotensinogen in experimental chronic kidney disease. *Hypertension* 2021;77:1600–1612.
8. Nobakht N, Kamgar M, Rastogi A, Schrier RW. Limitations of angiotensin inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:356–359.
9. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.

Účinnost a bezpečnost lumasiranu u dětí s primární hyperoxalurií typu 1: 12měsíční analýza fáze 3 studie ILLUMINATE-B

Hayes W, Sas DJ, Magen D, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial.

Pediatr Nephrol 2023;38:1075–1086.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin – interference RNA – lumasiran – oxalát – primární hyperoxalurie

Primární hyperoxalurie představuje skupinu vzácných hereditárních onemocnění, pro kterou je charakteristická nadprodukce oxalátu. Známe tři typy primárních hyperoxalurií, z nichž nejzávažnější je primární hyperoxalurie typu 1 (PH1), jež postihuje 70–80 % pacientů ze všech nemocných s primární hyperoxalurií. Jedná se o vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené deficiencí peroxizomálního enzymu alanin-glyoxylát aminotransferázy (AGT), jenž je kódován genem AGXT. Při dysfunkci AGT není glyoxylát efektivně konvertován na glycin a dochází k jeho oxidaci a vzniku oxalátu v játrech. Ten se poté z těla eliminuje ledvinami. Vazba oxalátu s kalcíem vede ke vzniku kalcium oxalátových krystalů a k jejich ukládání v ledvinném parenchymu s následným vznikem nefrokalcinózy, recidivující nefrolitiázy a progresivní renální insuficience. S postupným poklesem funkce ledvin klesá i jejich schopnost oxalát vylučovat, ten se pak usazuje v podobě systémové oxalózy v řadě dalších orgánů, jako jsou oči, kosti, kůže, cévní stěna, myokard a centrální nervový systém. Primární hyperoxalurie 2. a 3. typu se vyskytují vzácněji a nejsou předmětem tohoto sdělení.

Věk manifestace PH1 je různý, ale u většiny pacientů se diagnostikuje v dětském věku (medián 5–5,5 roku). Nejčastěji se onemocnění projevuje v dětství renální symptomatologií. Obzvláště závažný průběh spojený s vysokou mortalitou bývá u malých kojenců s tzv. infantilní oxalózou, charakterizovanou konečným selháním funkce ledvin do jednoho roku věku. Standardní léčebné možnosti pro pacienty s relativně zachovanou funkcí ledvin představují hyperhydratace, dietní opatření, podávání inhibitorů krystalizace a léčba vysokodávkovaným pyridoxinem, koenzymem AGT. Asi 10–30 % pacientů s PH1 odpoví na léčbu pyridoxinem signifikantním poklesem močové

exkrece oxalátů. U pacientů s pokročilým selháním ledvin se přistupuje k invazivním procedurám, jako jsou dialýza, transplantace jater či kombinovaná transplantace jater a ledvin. Právě transplantace jater a současně provedená hepatektomie vlastních jater je pro pacienty definitivně kurativní, jelikož dojde k opravě enzymatického defektu. Jaterní transplantace je ale spojena s mnoha komplikacemi (nežádoucí účinky imunosupresivní léčby, infekce, malignity, ztráta funkce jaterního štěpu).

V roce 2020 byl americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) a posléze i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) schválen lék lumasiran k léčbě PH1. Jedná se o podkožně aplikované léčivo účinkující na podkladě interference RNA, což je biologický proces určený k regulaci/útlumu genové exprese pomocí malých interferujících RNA (RNAi), krátkých dvoušroubovic RNA, jež interferují s buněčnou translací. Lumasiran specificky zvyšuje degradaci mRNA glykolát oxidázy a snižuje koncentraci glyoxylátu, prekursoru oxalátu. Ve studii ILLUMINATE-B bylo studováno po dobu šesti měsíců podávání lumasiranu u 18 dětí mladších šesti let s PH1 a glomerulární filtrací (GFR) > 45 ml/min/1,73 m². Podmínkou zařazení dětí mladších 12 měsíců byla normální GFR a absence známek systémové oxalózy. Léčba lumasiranem prokázala u těchto jedinců rychlou a trvalou redukci exkrece oxalátu do moči – o 72 % po šesti měsících léčby. Největší snížení močové koncentrace oxalátů (84,2 %) bylo pozorováno u dětí v hmotnostní kategorii < 10 kg, 50 % pacientů dosáhlo koncentrací oxalátu/kreatininu v moči ≤ 1,5 hodnoty horní hranice normy. Zároveň byl patrný i signifikantní pokles plazmatických koncentrací oxalátů. Osmnáct pacientů, kteří se zúčastnili studie ILLUMINATE-B, následně

podstoupilo další alespoň šestiměsíční léčbu lumasiranem. Medián doby léčby byl 17,8 (12,7–20,5) měsíce. Významně snížené plazmatické koncentrace oxalátů, které byly patrné po šesti měsících léčby (průměrný pokles o 32 %), po 12 měsících terapie ještě více poklesly (47 %). Močová exkrece oxalátů po 12 měsících terapie zůstala významně

snížená. U 57 % dětí došlo po šesti měsících léčby ke zmírnění závažnosti nefrokalcinózy, po roce sledování byl počet dětí s mírnějším nálezem nefrokalcinózy ještě vyšší (78 %). Léčba lumasiranem nebyla spojena se závažnějšími nežádoucími účinky, nejčastěji se vyskytovaly přechodné erytémy či bolest v místě vpichu injekce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Doposud bylo spektrum léčebných opatření PH1 velmi omezené. Konzervativní opatření mají za cíl snížit koncentraci kalcium oxalátu v moči, a tím minimalizovat usazování oxalátů v renálním parenchymu a oddalovat progresi postižení ledvin. U významné části pacientů s PH1 dojde ke zhoršení funkce ledvin s nutností zahájení dialýzy a provedení kombinované transplantace jater a ledvin. Porozumění biochemickým mechanismům podmiňujícím PH1 vyústilo ve vývoj nových RNAi léčiv s cílem snížit akumulaci a následné usazování oxalátů v těle nemocných. Přípravek lumasiran snižuje hodnoty glyoxylátu, substrátu pro tvorbu oxalátu. Provedené studie prokazují jeho výbornou účinnost a minimální výskyt nežádoucích účinků. Právě pokles tvorby oxalátů je hlavním faktorem, jenž zpomaluje progresi této nemoci. Provedené studie prokázaly, že zvýšená plazmatická koncentrace oxalátu je prediktorem poklesu funkce ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (stadium 3b–5) a že elevace koncentrací oxalátů v moči hraje klíčovou roli ve vzniku nefrokalcinózy, nefrolitiázy a renálního selhání. RNAi léčiva schopná snížit expresi konkrétního genu nacházejí svoje využití právě u genetických chorob, jako je PH1. ILLUMINATE-B je první studií prokazující výborný efekt lumasiranu i u malých dětí. Delší sledování těchto pacientů ukázalo přetrvávající účinnost i bezpečnost této léčby. Podávání lumasiranu vedlo k setrvalému snížení močové koncentrace i plazmatických koncentrací oxalátu po 12 měsících od zahájení léčby. Dlouhodobé podávání

RNAi léčiva vedlo k zachování funkce ledvin a ke zvýšení počtu dětí s nižším stupněm nefrokalcinózy v porovnání s nálezy před zahájením terapie. Výsledky 12měsíční observace těchto pacientů jsou příznivé, nicméně další sledování je vhodné. Studie ILLUMINATE-B navazuje na ILLUMINATE-A, randomizovanou dvojité zaslepenou studii, do které byli zahrnuti pacienti ve věku šest a více let s $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jimž byl podáván lumasiran po dobu šesti měsíců. Lumasiran prokázal 53,5% pokles močové exkrece oxalátů, u 84 % léčených pacientů dosahovala po šesti měsících podávání lumasiranu 24hodinová močová exkrece oxalátů $\leq 1,5$ násobku horního rozmezí normy. Lumasiran významně snížil rovněž plazmatické koncentrace oxalátů. V současnosti již známe i výsledky studie ILLUMINATE-C, jež posuzuje efekt lumasiranu u pacientů s PH1, kteří jsou rovněž v pokročilém stadiu chronického onemocnění ledvin ($GFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u dětí ve věku 12 měsíců a více nebo elevace sérové koncentrace kreatininu u dětí mladších jednoho roku). Skupina A sestávala z nedialyzovaných pacientů, do skupiny B byli zařazeni pacienti dialyzovaní. Léčba lumasiranem vedla k průměrnému 33% snížení plazmatických koncentrací oxalátu ve skupině A a k průměrnému 42% snížení těchto koncentrací ve skupině B. Rovněž bylo pozorováno v této době významné snížení močových koncentrací oxalátů. Na základě současných poznatků lze konstatovat, že RNAi léčiva představují převratnou, velmi efektivní léčbu PH1.

LITERATURA

- Hayes W, Sas DJ, Magen D, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol* 2023;38:1075–1086.
- Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al.; ILLUMINATE-B Workgroup. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med* 2022;24:654–662.
- Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al.; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;384:1216–1226.
- Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis* 2023;81:145.e1–155.e1.

Parainfekční glomerulonefritida s depozity IGA

MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto¹; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.¹; MUDr. Martin Havrda, MHA¹; MUDr. Olga Snížková²; doc. MUDr. Eva Honsová²; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA¹

¹ Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

² AeskuLab Patologie, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: depozita IgA – nefritický syndrom – nefrotická proteinurie – parainfekční glomerulonefritida – *Staphylococcus aureus*

Úvod

Imunoglobulin A (IgA) dominantní, s infekcí asociovaná glomerulonefritida (GN) je varianta glomerulonefritidy, která doprovází infekční onemocnění, jež samo o sobě ledviny nepostihuje. Představuje modifikovanou podskupinu klasické postinfekční GN (PIGN). Na rozdíl od PIGN, která postihuje především děti a rozvíjí se v období, kdy infekce odezněla, IgA dominantní parainfekční GN postihuje převážně starší dospělé a často probíhá současně s infekcí, která může být skrytá. Mezi rizikové faktory vzniku této glomerulonefritidy patří věk nad 65 let, pravidelná konzumace alkoholu a diabetes mellitus. Odlišná jsou také infekční agens, na rozdíl od PIGN, kde hlavní roli hrají streptokoky, u IgA dominantní parainfekční GN jde především o stafylokoky a gramnegativní bakterie.¹ Onemocnění může působit diagnostické obtíže v klinice i při hodnocení biopsie ledvin. U starších pacientů mohou v klinice dominovat příznaky dekompenzace srdečního selhání při náhle vzniklé retenci tekutin při akutní GN. V případech skryté infekce mohou být obtíže nespecifické, bez teplot a též laboratorně s minimálními příznaky infekce. Nefrologická prezentace je také velmi široká, od mírné hematurie přes nefrotickou proteinurii, akcelerovanou hypertenzi po akutní selhání ledvin. V morfologii jde téměř vždy o komplikované nálezy s překrývajícími se znaky diabetické nefropatie, vaskulární nefrosklerózy a s variabilními známkami proliferace jako součásti akutní GN. Diferenciální diagnostika zahrnuje na úrovni imuno-fluorescence (IF) především IgA nefropatii a C3 nefropatii. V širší diferenciální diagnostice jsou i proliferativní GN s monoklonálními depozity, u kterých v klasické IF nemusí být monoklonální komponenta zřetelná, a definitivní diagnóza tedy vyžaduje další detekce (zvláště IF z parafinových řezů). Ve světelné mikroskopii jsou v diferenciální

diagnostice všechny proliferativní GN. V ultrastruktuře v klasických případech napomůže přítomnost depozit v subepiteliální lokalitě. Na rozdíl od membranózní GN zde není reakce glomerulární bazální membrány (GBM) a diagnózu podpoří, pokud jsou depozita lokalizována v záhybech GBM při odstupu od mezangia.²

Kazuistika

Jednalo se o 56letého muže, který byl vyšetřen na urgentním interním příjmu naší kliniky 10. února 2023 pro progredující otoky, které se šířily až na stěnu břišní. Obtíže začaly v lednu po traumatu druhého prstu levé dolní končetiny (po zakopnutí). Ošetřen byl 23. ledna na chirurgické ambulanci, kde byl konstatován zarudlý prst, apikálně drobný defekt s hnisavou retencí, po provedeném rtg bylo onemocnění diagnosticky uzavřeno jako osteomyelitida 2. prstu levé dolní končetiny. Od 25. ledna užíval antibiotickou terapii klindamycin p.o. 600 mg à 6 hodin, přesto u něj došlo k postupnému vzniku a progresi otoků dolních končetin. Proto bylo 6. února doplněno angiologické vyšetření, které vyloučilo ischemickou chorobu dolních končetin. Stejný den proběhla kontrola na chirurgii, kde byl stav uzavřen jako alergie na klindamycin a byla provedena změna na trimethoprim se sulfamethoxazolem. Změna medikace nevedla k regresi otoků, a proto pacient bez doporučení dorazil na urgentní interní příjem.

V osobní anamnéze měl diabetes mellitus 2. typu od roku 2012 bez přítomnosti specifických komplikací. Ve farmakoterapii byla pouze perorální antidiabetika, tj. empagliflozin s metforminem a derivát sulfonylurey.

Subjektivně nebyla již přítomna bolest levé dolní končetiny, pacientovi se dýchalo hůře vleže, močení bylo bez obtíží, zimnice a třesavky negoval, otoky dolních končetin se postupně zhoršovaly. Objektivně byla zjištěna nově ar-



OBR. 1 Rtg levé nohy, 2. prst levé nohy na rtg se známkami osteomyelitidy. Zdroj: *Klinika radiologie FNKV*.

teriální hypertenze (166/85 mm Hg) a potvrzena anasarka. Pokud jde o laboratorní výsledky (**tab. 1**), byla patrná lehká hyperglykemie, lehce zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu (CRP), známky renální dysfunkce s normální sérovou koncentrací albuminu. Byla zvýšena sérová koncentrace IgA, která se při imunofixaci ukázala jako polyklonální. V močovém sedimentu byla patrná erytrocyturie a proteinurie, kvantitativně v nefrotickém rozmezí.

Při ošetření na chirurgii 23. ledna byl odebrán vzorek kosti, u kterého se kultivačně potvrdila etiologie osteomyelitidy *Staphylococcus aureus*.

Na zobrazovacích metodách bylo patrné na rtg hrudníku městnání v malém oběhu, na rtg levé nohy známky osteomyelitidy (**obr. 1**), echokardiograficky normální nález a při ultrasonografii břicha byl konstatován nález edematózních zvětšených ledvin.

Pracovní diagnózu jsme uzavřeli jako nefritický syndrom s nefrotickou proteinurií a byla indikována renální biopsie. Podle schématu diferenciální diagnostiky nefritic-

TAB. 1 Laboratorní výsledky

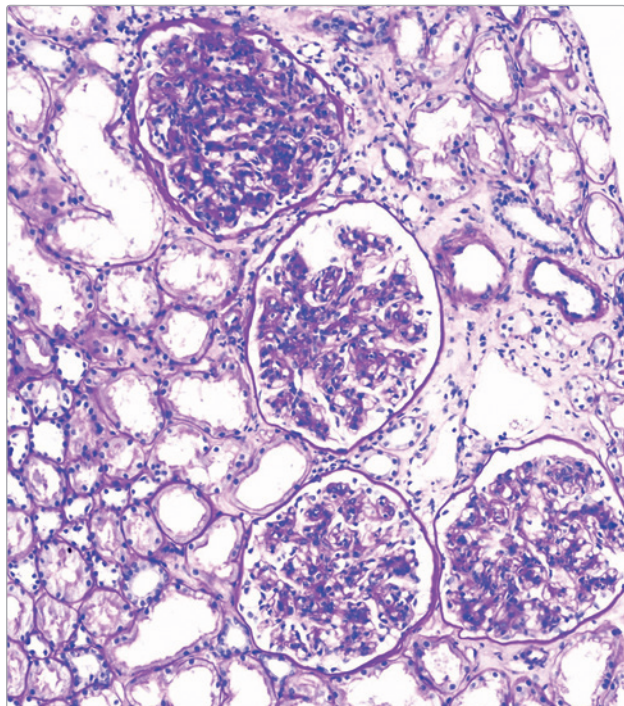
Laktát	0,5 mmol/l	NT-proBNP	1 980 ng/l
Na	141 mmol/l	Kreatinin	115 µmol/l
K	4,4 mmol/l	Urea	12,8 mmol/l
Cl	111 mmol/l	Celková bílkovina	63,8 g/l
Glykemie	7,3 mmol/l	Albumin	36,7 g/l
pH	7,372	ALT	0,27 µkat/l
pCO ₂	5,71 kPa	AST	0,21 µkat/l
pO ₂	4,69 kPa	ALP	1,58 µkat/l
HCO ₃	24,8 mmol/l	GGT	0,65 µkat/l
BE	-0,4 mmol/l	fT ₄	15,73 pmol/l
CRP	43 mg/l	Cholesterol	4,3 mmol/l
IgG	6,56 g/l	u-pH	5,5
IgA	4,88 g/l	u-bílkovina	3 arb. j.
C3	1,19 g/l	u-glukóza	4 arb. j.
Kalcium	2,2 mmol/l	u-ketolátky	0
Anorganické fosfáty	1,33 mmol/l	u-bilirubin	0
WBC	13,13 × 10 ⁹	u-krev	2 arb. j.
Hgb	131 g/l	u-leukocyty	62 počet/µl
IF	MG neprokázána, zvýšené IgA polyklonální	u-nitráty	0
		u-erytrocyty	103
		ACR	118 mg/mmol
		PCR	208 mg/mmol

ACR – poměr albumin/kreatinin; ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; BE – base excess; C3 – C3 složka komplementu; CRP – C-reaktivní protein; fT₄ – volný thyroxin; GGT – gama-glutamyltransferáza; HCO₃ – hydrogenuhličitan; Hgb – hemoglobin; IF – imunofluorescence; IgA – imunoglobulin A; IgG – imunoglobulin G; MG – monoklonální gamapatie; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; pCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého; PCR – poměr protein/kreatinin; pO₂ – parciální tlak kyslíku; WBC – bílé krevní buňky.

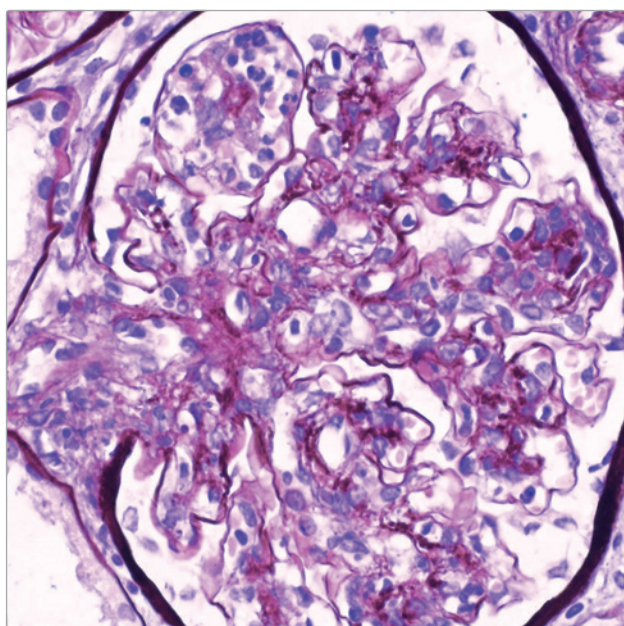
Tučně znázorněny patologické hodnoty.

kého syndromu provádíme standardně u všech pacientů panel imunologických vyšetření, a pokud mají proteinurii, klesající glomerulární filtraci nebo známky systémového onemocnění, ve většině případů indikujeme renální biopsii.

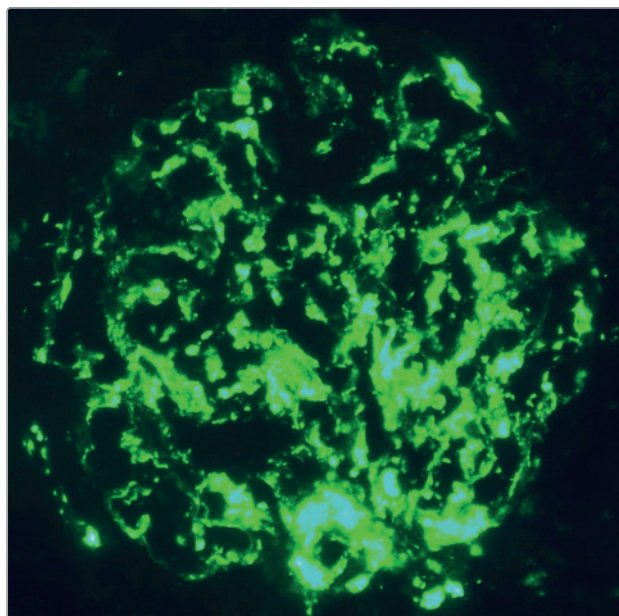
Renální biopsie byla provedena 16. února 2023 s nálezem proliferativní GN s lobulárním členěním trsu a s dominující-



OBR. 2 Biopsie s několika glomeruly s rozšířeným mezangiem a s proliferací. Postiženy jsou všechny glomeruly. Intersticiu s mírnou fibrózou, zánětem a oploštěním epitelu tubulů (barvení PAS).



OBR. 3 Detail glomerulu s dilatací kapilární kličky s četnými polynukleáry, zbývající části glomerulu s rozšířenými mezangiálními oblastmi se zvýšenou buněčností (barvení PASM).



OBR. 4 Imunofluorescenční detekce frakce komplementu C3c je pozitivní v mezangiu a s nepravidelnou distribucí granulárně podél GBM. GBM – glomerulární bazální membrána.

cí C3/IgA pozitivitou. Morfologie odpovídala IgA dominantní parainfekční GN (**obr. 2, 3, 4**). Detekce lehkých řetězců byla v klasické IF i ve vyšetření IF z parafínu negativní.

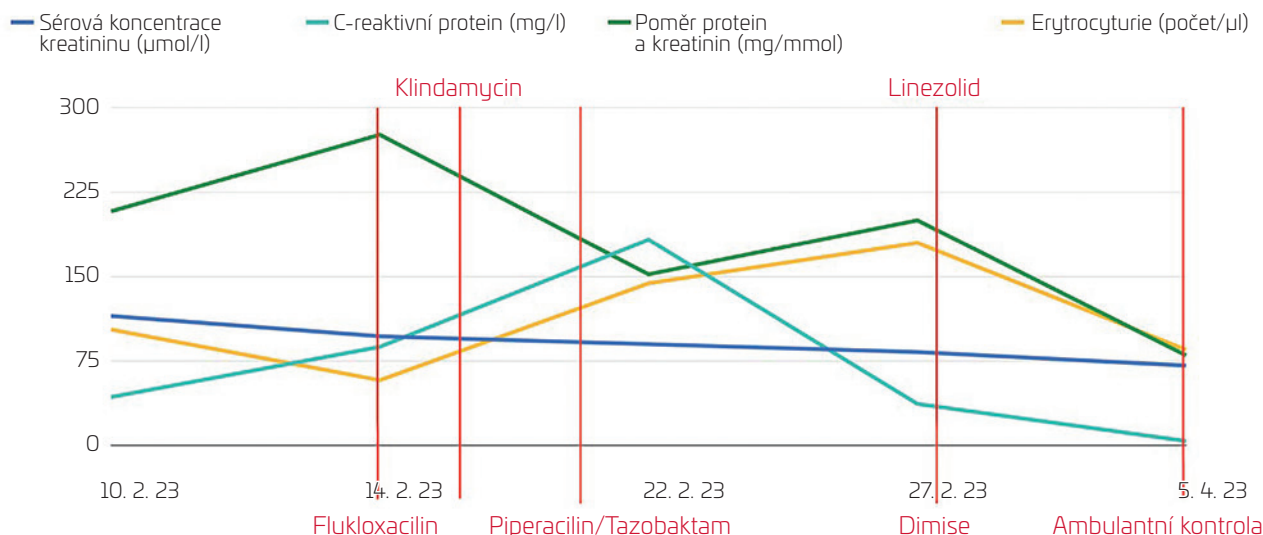
Naše definitivní diagnóza byla proto stanovena jako parainfekční glomerulonefritida s IgA depozity asociovaná se stafylokokovou infekcí (SAGN).

Terapie u této choroby je celkem jednoznačná, je především nezbytné sanovat fokus infekce, proto pacient podstoupil amputaci distálního článku druhého prstu na levé dolní končetině a následně byl řádně léčen antibiotiky.

Na **obrázku 5** je znázorněn průběh nejdůležitějších parametrů v časové ose, kde byla zahájena vstupně antibiotická terapie flukloxacilinem, do kombinace byl pak přidán klindamycin. Pro vzestup hodnoty CRP byla tato terapie následně změněna na piperacilin s tazobaktamem, která měla promptní efekt. Při dimisi byl pacient převeden na perorální podávání linezolidu. Jak je znázorněno na **obrázku 5**, příznivý vývoj přetrvával i v ambulantním sledování.

KOMENTÁŘ

V případě podezření na diagnózu parainfekční glomerulonefritidy (přítomnost nefriticko-nefrotického syndromu – hematurie, erytrocytární válce, proteinurie, která obvykle přesahuje nefrotickou mez, a elevace koncentrace kreatininu v séru v kombinaci se suspektní nebo známou stafylokokovou infekcí) provádíme u každého pacienta následující testy a vyšetření s cílem vyloučit jiné potenciální glomerulonefritidy: sérová koncentrace C3 a C4 složky komplementu, antinukleární protilátky (ANA), anti-dsDNA protilátky, ANCA protilátky, anti-GBM protilátky, sérologie na hepatitidy C, B a virus lidské imunodeficiency (HIV), sérové koncentrace kryoglobulinů,



OBR. 5 Průběh vybraných parametrů na časové ose

volné lehké řetězce imunoglobulinů v séru a elektroforéza séra (eventuálně i moči) s imunofixací. Pacienti se SAGN mají obvykle hypokomplementemii. Nízké koncentrace C3 a C4 naopak nejsou charakteristické pro IgA nefropatii, ANCA-asociovanou vaskulitidu nebo anti-GBM chorobu. Na druhou stranu hypokomplementemie kombinovaná s aktivním močovým sedimentem může být asociována s jiným onemocněním, jako je např. lupusová nefritida, C3 glomerulonefritida, smíšená kryoglobulinemie a výjimečně i u pacientů s aterotrombotickým postižením ledvin, kteří mají aktivní močový sediment. Nález hypokomplementemie může být nápomocný k rozlišení mezi SAGN a jinými bakteriálními příčinami GN, kde je typická nižší koncentrace C3 složky komplementu a normální C4.³ Zhruba u pětiny pacientů se SAGN je pozitivní nález ANCA protilátek, většinou jde o anti-PR3 protilátky na podkladě infekční endokarditidy.¹

Z morfologického pohledu diferenciální diagnóza zahrnuje především IgA nefropatii a C3 nefropatii. Pro IgA nefropatii platí, že pečlivě vyhodnocená IF je základem správné diagnostické rozvahy. Nepravidelně velká a nepravidelně rozložená granula IgA podél kapilárních klíčků, spolu se stejnou intenzitou kappa a lambda jsou vždy podezřelé z IgA dominantní parainfekční GN. V případě C3 nefropatie je rozhodnutí složitější. Historicky se uvádělo, že pozdní fáze postinfekční GN mohou mít dominantní a vzácně i izolovanou pozitivitu C3 v mezangiu a podél GBM. Stále se zvyšující znalosti o roli

komplementu v patofyziologii ledvinových chorob posouvají též interpretace a diagnostická hodnocení. V nedávné době bylo doloženo, že u většiny pacientů s postinfekční GN s prodlouženým průběhem infekce pravděpodobně odhalí abnormality alternativní cesty komplementu a ty nakonec řídí aktivitu onemocnění.⁴ Nejprve se detekovaly mutace známých faktorů, v poslední době se zdá, že ještě větší roli hrají protilátky proti různým komponentám komplementové kaskády. Abnormality komplementu se běžně nevysvětlují a není známo, u kterých pacientů např. de novo protilátky odezní, a tím se průběh onemocnění stabilizuje, nebo u kterých pacientů budou protilátky přetrvávat a onemocnění bude progredovat. Pokud k tomu přidáme fakt, že část protilátek může být monoklonální a také že výskyt monoklonálních a polyklonálních protilátek může v průběhu onemocnění u jednoho pacienta fluktuovat, je jasné, že tato oblast vyžaduje další výzkumné aktivity, které povedou k lepšímu pochopení velmi komplexní problematiky této skupiny ledvinových onemocnění. V současnosti můžeme pouze konstatovat výsledky několika studií, které potvrdily, že IgA dominantní parainfekční GN u dospělých není benigní onemocnění a že kompletní normalizace ledvinových funkcí dosáhne méně než polovina dospělých a jen 22 % seniorů.⁵

Terapie glomerulonefritidy asociované s infekcí spočívá především v eradikaci infekce, symptomatické léčbě s kontrolou arteriální hypertenze a edémů. Imunosupresivní terapie není u těchto pacientů indikována.

LITERATURA

1. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, et al. Staphylococcus Infection-Associated GN – Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:39–49.
2. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. Nephron Clin Pract 2011;119: c18–c25; discussion c26.
3. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. Kidney Int 2013;83:792–803.
4. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. Kidney Int 2013;83:293–299.
5. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. Adv Anat Pathol 2012;19:338–347.

Nečekaná příčina chronického onemocnění ledvin a její závažné non-renální důsledky

MUDr. Daniela Chobolová¹, prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.^{1,2}

¹ Nefrologická klinika FN Hradec Králové

² LF UK v Hradci Králové

KLÍČOVÁ SLOVA: hyperkalcemie – poškození ledvin při hyperkalcemii – primární hyperparatyreóza

Kazuistika

V červnu 2022 se do nefrologické ambulance dostavila 56letá žena odeslaná praktickým lékařem pro otoky dolních končetin, elevaci sérové koncentrace kreatininu (144 $\mu\text{mol/l}$) a s podezřením na diabetickou nefropatii dle donesené dokumentace.

Z anamnestických dat zmíníme diabetes mellitus 2. typu na perorálních antidiabetikách od roku 2011, arteriální hypertenzi, vysoký BMI (36 kg/m^2), známý těžký edém lymfatického původu obou dolních i horních končetin trvající přibližně tři roky, normochromní normocytární anémii a plicní embolii se systémovou trombolýzou před více lety v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce.

Ze vstupních laboratorních nálezů uvádíme S-krea 165 $\mu\text{mol/l}$, S-urea 10,1 mmol/l , S-Ca 3,28 mmol/l , S-P 0,84 mmol/l , alkalickou fosfatázu (ALP) 2,78 $\mu\text{kat/l}$, gamma-glutamyltransferázu (GGT) 0,22 $\mu\text{kat/l}$, negativní močový sediment, u-pro/u-krea 24,1 g/mol .

Na očním pozadí nebyly patrné známky diabetické retinopatie, nebyly prokázány žádné orgánové komplikace diabetes mellitus, proteinurie byla jen stopová, edémy končetin byly jednoznačně charakteru lipolymfedému. Diabetickou nefropatii jsme na podkladě vstupních vyšetření s jistotou potvrdit nemohli.

Pro nahlášenou hyperkalcemii bylo vyšetření z téhož vzorku rozšířeno: parathormon (PTH) 29,2 pmol/l (test 3. generace – PTH(1-84)), 25-hydroxyvitamin D (25D) 30,5 nmol/l , 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25D) 70,1 pmol/l . Ultrazvuk ledvin zobrazil kalcifikaci v dolním pólu pravé ledviny a drobnou kalcifikaci papily levé ledviny. Jako pracovní příčina chronicky omezené funkce ledvin (dlouhodobě funkční stadium CKD G2) byla stanovena chronická

neinfekční tubulointersticiální nefritida, resp. poškození ledvin při hyperkalcemii při primární hyperparatyreóze (PHPT), diagnóza PHPT byla nepochybná.

Okamžitě byl naplánován vyšetřovací program zaměřený na detekci a co nejpřesnější anatomickou lokalizaci příštítného tělíska (PT) či příštítných tělísek pro chirurgické řešení. Ultrazvukem nebyla v obvyklých lokalizacích příštítná tělíska nalezena. Scintigrafie PT zachytila ložisko patologické akumulace $^{99\text{mTc}}$ -MIBI velikosti 13 $\text{mm} \times 11 \text{ mm}$ v předním mediastinu na perikardu vpravo od odstupu aorty, které bylo vyhodnoceno jako ektopicky uložené zvětšené PT. Vyšetření hrudníku výpočetní tomografií (CT) tento náález potvrdilo. Vzhledem k lokalizaci ektopického tělíska bylo operační řešení v gesci pracoviště hrudní chirurgie.

Od počátku jsme podávali kalcimimetikum (cinacalcet), zprvu $2 \times 15 \text{ mg per os}$. Pro přetrvávající hyperkalcemii a již klinické symptomy (vertigo, cefalea) byla dávka navýšena na $2 \times 30 \text{ mg per os}$ spolu s rehydratační terapií, anxieta zmírnila kombinace anxiolytik a escitalopramu.

Exstirpace ektopického příštítného tělíska byla provedena videoasistovanou torakoskopií deset týdnů po vstupním nefrologickém vyšetření. Den před výkonem byl podán cholekalciferol v dávce 30 000 IU jednorázově a léčba kalcimimetikem byla ukončena. Torakoskopickým přístupem bylo příštítné tělísko kompletně odstraněno. Operační výkon byl komplikován rupturou *pars membranacea* distální trachey, kterou se podařilo konzervativně zahojit.

První pooperační den klesla sérová koncentrace PTH na 1,0 pmol/l . Koncentrace vápníku ihned po operaci klesla na 2,9 mmol/l , následující den byla 2,4 mmol/l a svého minima (1,89 mmol/l) dosáhla čtvrtý pooperační den. Při dimisi (15. pooperační den) byla kalcemie 2,18 mmol/l a koncen-

trance PTH 3,2 pmol/l. S patrným trendem obnovy euparatyreózy byla pacientka v dobrém stavu propuštěna domů.

Z plánované časně kontroly v nefrologické ambulanci se omluvila. Dostavila se až na opakované vyzvání v březnu 2023, kdy uvedla, že v únoru 2023 upadla a zlomila si pažní kost, tříštivá fraktura byla řešena osteosyntézou s hřebem a hojila se pomalu, žádný vitamin D ani kalciové přípravky pacientka neužívala. Navíc CT vyšetření ukázalo kompresivní frakturu čtvrtého bederního obratle. Funkce

ledvin byla stabilní a močový nález byl negativní. Klinicky byl patrný významný ústup lymfedému dolních končetin, což pacientka vnímala velmi pozitivně.

Při kontrole kostního metabolismu byl zjištěn těžký deficit vitaminu D (25-D 29,5 nmol/l), elevace hodnot ALP (3,99 μ kat/l), normokalcemie (2,46 mmol/l) a opětovná elevace hodnot PTH (10,9 pmol/l). Doporučili jsme pacientce užívat vitamin D a časnou další kontrolu, ze které se však pacientka opět omluvila.

KOMENTÁŘ

Základní diagnózou pacientky, bohužel dlouho nepoznanou, byla primární hyperparatyreóza (PHPT). V době (pozdní) diagnózy byla již spojena s extrémní těžkou hyperkalcemií a s orgánovými komplikacemi, z nichž některé nebyly plně upraveny ani po úspěšném odstranění dominantního příštítného tělíska. Svůj podíl na tom mělo nejen podcenění možných iniciačních signálů, ale také problematická spolupráce pacientky.

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je relativně častá.^{1,2} Prevalence ve Spojených státech amerických je u žen udávána 233 na 100 tisíc žen, u mužů 85 na 100 000 mužů.² Adenom je příčinou v 85 % případů, hyperplazie tělíska či tělísek je vzácnější. Většina pacientů (80 %) je asymptomatických, avšak pozor – orgánové poškození (kosti, ledviny) může nastat i při asymptomatické formě. Výskyt nefrolitiázy u asymptomatické formy PHPT je udáván až ve 22 % případů. Symptomatická forma PHPT je spojena s hyperkalcemií, která je příčinou symptomatického orgánového poškození – „stones, bones, moans and groans“, jak uvádí anglosaská literatura.² Všechny tyto příznaky byly u naší pacientky přítomny.

Konkrement („stones“) v ledvině byl prokázán ultrazvukovým vyšetřením již rok před nefrologickým vyšetřením, po příčině však nebylo pátráno. Mimochodem, ke vzniku litiázy nestačí samotná hyperkalciurie, je nutný i jiný rizikový faktor (např. hyperurikosurie, hyperurikemie, hyperoxalurie či hypocitraturie a abnormality pH tekutiny v renálních tubulech). Při hyperkalciurii a nízkém pH mohou vznikat krystaly kalcium oxalátu, zatímco kalcium fosfát precipituje při vyšším pH moči. Podmínkou pro vznik intraparenchymové nefrokalcinózy je krystalizace již v tubulech ledvin.

Kostní postižení („bones“) je pro PHPT charakteristické. Mimo uvedenou frakturu pažní kosti a kompresivní frakturu bederního obratle byl u naší pacientky nápadný nález četnějších lytických ložisek v tělech hrudních obratlů při CT vyšetření, které radiolog označil jako možné metastázy či atypické hemangiomy, magnetická rezonance je popisovala jako hemangiomy. Nemůžeme však zcela vyloučit možnost tzv. hnědých tumorů,³ nález bude podroben druhému čtení.

Pro zdravou kostní tkáň jsou nutné hodnoty 25D nejméně 75 pmol/l, jinak se i u osob s normální funkcí ledvin rozvine sekundární hyperparatyreóza z deficitu vitaminu D, tuto komplikaci zvažujeme u pacientky nyní.⁴ Naopak při primární hyperparatyreóze může těžký deficit vitaminu D v některých

situacích snížit původní hyperkalcemii, tj. pak je diagnóza o to obtížnější. V popisovaném případě však ani velký vstupní deficit vitaminu D nevedl k poklesu hyperkalcemie, tj. hyperparatyreóza byla velmi aktivní.

S hyperkalcemií jsou spojeny i únava, úzkost a deprese („moans“). Pacientka si stěžovala na „nekontrolovaný pláč“, nevykonnost, únavu a na „pocit, že selhává“. Po chirurgickém vyřešení hyperkalcemie psychické obtíže vymizely a při poslední kontrole byla pacientka „jako vyměněná“, i když svou spolupráci s námi poté opět přerušila. Ústup lymfedému hypoteticky přisuzujeme úpravě hyperkalcemie (viz časovou shodu s manifestací tohoto postižení s hyperkalcemií), ale žádný doklad pro to nemáme.

V komentáři ještě cíleně zmíníme několik pozoruhodností spojených s touto kazuistikou.

- Pacientka měla sice diagnostikovanou litiázu, ale vápník v séru nikdy nebyl stanoven, resp. byl stanoven až pozdě. Přitom se jedná o jednoduché a základní vyšetření. Hyperkalcemie při vstupním nefrologickém vyšetření sice není častá, ale nesmí být přehlédnuta ani podceněna, protože může být spojena s poškozením ledvin.
- Závažným až invalidizujícím nálezem, nepochybně zhoršujícím kvalitu života a podílejícím se na psychické dekompenzaci, byl až extrémní lymfedém obou nejen dolních, ale i horních končetin (pro pacientku bylo velmi bolestivé i samotné měření krevního tlaku). Vzhledem k tomu, že trval tři roky a prakticky vymizel po paratyreoidektomii, zvažujeme, že mohl být projevem poškození lymfatických cév v souvislosti s hyperkalcemií, která byla po paratyreoidektomii trvale upravena. V literatuře jsme žádné podobné sdělení nenašli. Protože pacientka byla sledována ve specializovaném centru a její lymfedém řešen symptomaticky, zřejmě obdobná souvislost není známa.
- Ultrazvukové vyšetření představuje „zlatý standard“ pro detekci příštítných tělísek. Pokud však jsou laboratorní a klinické nálezy přesvědčivé, nemůžeme se s případným negativním ultrazvukovým nálezem spokojit. Až doprovodné zobrazovací metody ukázaly, že pacientka měla tělísko lokalizované v mezihrudí v těsném sousedství aorty, operaci bylo nutné provést specifickým postupem, jenž vyžadoval nejen specializované pracoviště, ale i specializovaný tým.
- Odstranění autonomního příštítného tělíska je obvykle kurativní, ale je třeba vědět, že in situ zůstávají další tělíska,

která mohou reagovat na případné nefyziologické podněty svou hyperfunkcí. V našem případě nastala opětová elevace PTH. Její příčinou již není primární, ale sekundární hyperparatyreóza, velmi pravděpodobně v důsledku těžkého deficitu vitamínu D (viz laboratoř 3/2023, hladina 25D). Souvislost s těžkým deficitem vitamínu D a stimulací příštítných tělísek je dobře dokumentována.⁴

- Deficit vitamínu D, který zřejmě vedl nejen k opětové elevaci PTH, ale přinejmenším se částečně podílel i na pravděpodobném zhoršení mechanických vlastností skeletu, byl dlouhodobý. Vstupně totiž nebyla suplementace možná pro hyperkalcemii; pooperačně již ambulantní kontrola s vřazením této léčby neproběhla. Daná situace ukazuje, jak důležité jsou kontroly pacientů i po úspěšné parathyreoidektomii.

- Vysoká hodnota ALP při normální hodnotě GGT má vždy upozornit nejen na možný deficit vitamínu D, kde by osteomalacie byla spojena s hypokalcemií, ale i na vysoce vystupňovaný kostní obrát, tj. na aktivní osteoresorpci, která je provázena vysokou aktivitou osteoblastů (novotvorba osteoidu). Právě hyperparatyreóza je situací, kdy elevace ALP může upozornit na její závažnost.⁵

Uvedená kazuistika a zkušenosti našeho pracoviště ukazují, že primární hyperparatyreóza spojená s hyperkalcemií (či hyperkalcemie jako projev primární hyperparatyreózy) jako příčina poškození ledvin není úplně vzácnou diagnózou a nefrolog se s ní může setkat ve své běžné praxi. Je pak důležité, aby na tuto možnost pomyšlel a také aby uměl odlišit primární hyperparatyreózu od sekundární.

LITERATURA

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 2022;37:2293–2314.
2. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:115–125.
3. Parikh P, Shetty S, Rodrigues G, et al. Brown tumour mimicking skeletal metastasis. *BMJ Case Rep* 2021;14:e243478.
4. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720–755.
5. Sardiwal S, Magnusson P, Goldsmith DJ, Lamb EJ. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder. *Am J Kidney Dis* 2013;62:810–822.

jediné noviny o lékařské vědě,
klinické medicíně a zdravotnictví

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

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



ODBOBNÉ ČASOPISY A KNIHY

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

Kapitoly online

Postgraduální nefrologie

odborné časopisy a knihy

výroční zprávy

aktuální informace na internetu
i v tištěné podobě

MINUTY^{MT}

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

rozhovory se specialisty
názory předních českých odborníků
reportáže

moderní webový portál
s rozsáhlým archivem článků

nově též elektronický časopis

**MEDICAL
TRIBUNE.sk**

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných
medicínských časopisů

distribuován všem členům Společnosti
všeobecného lékařství ČLS JEP

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



ReMedia

aktuální informace z oblasti
medicíny a farmacie

články
předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na...



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

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 µm 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>