

# postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XXI | prosinec 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 Marginální dárce ledvin – co to znamená a jak k tomu přistupujeme?

MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.

## NÁZOR HOSTA

- 7 Může se stát uzávěr ouška levé síně alternativou antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní v hemodialyzačním programu?

Doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.; MUDr. Bronislav Janek, CSc.

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 10 Souvislost sérových koncentrací kalia s osudem starších nemocných trpících chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

- 12 Rituximab v udržovací léčbě ANCA asociované vaskulitidy

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

- 14 Sparsentan – nová možnost léčby pacientů s fokálně segmentální glomerulosklerózou?

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

- 17 Doporučení k léčbě vysokého krevního tlaku Evropské společnosti pro hypertenzi podporované Evropskou renální asociací (ERA) a Mezinárodní společností pro hypertenzi (ISH) – 2. část

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

- 19 Antibiotická profylaxe u kojenců s vezikoureterálním refluxem III., IV. a V. stupně

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

- 22 Multidisciplinární vedení chronické refrakterní bolesti u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

## KAZUISTIKY

- 24 Rituximab a mepolizumab v léčbě eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou u pacienta trpícího závažným multiorgánovým poškozením

MUDr. Zdeněk Lys, MUDr. Jana Polášková, MUDr. David Homola, prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

- 28 Pacient s kryptosporidiózou po transplantaci ledviny

MUDr. Kristýna Němcová, MUDr. Marek Novotný, MUDr. Luděk Voska, MUDr. Petr Smejkal, prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

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

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



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



**MEDICAL TRIBUNE CZ**

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

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

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2023 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

# Marginální dárce ledvin – co to znamená a jak k tomu přistupujeme?

MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

<sup>2</sup> Biomedicínské centrum LF v Plzni UK Praha

## SOUHRN

Termín marginální dárce vyjadřuje, poněkud pejorativně, horší kvalitativní charakteristiku odebrané ledviny. V přehledu nabízíme vhléd do problematiky definice marginality, bioptického hodnocení ultrastrukturálních změn v ledvinách marginálních dárců a posouzení rizika vyplývajícího z takové charakteristiky pro alokační systém a pro samotného příjemce či volbu imunosupresivního režimu.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** biopsie dárcovské ledviny – dárce ECD – transplantace ledviny

Přestože neexistuje definice ideálního dárce ledvin, pro ilustraci využijme zemřelého dárce mladého věku s izolovaným kraniotraumatem bez doprovodných komorbidit a poškození nitrobršních a nitrohručních orgánů. Odebraný orgán by měl mít normální anatomii bez dalších anomálií. V případě transplantace takového orgánu lze očekávat perfektní startovní podmínky pro další posttransplantační průběh. Snaha zpřesňovat definici marginality je posilována s cílem jednak odhadnout pravděpodobný posttransplantační průběh a současně využít tento parametr v rámci alokačního systému.

## Definice marginálního dárce

Při setrvalé se zvyšujícím počtu čekatelů na orgánovou transplantaci je logická snaha o využívání orgánů, které se svou charakteristikou více či méně vzdalují od zmiňovaného ideálu. V nomenklatuře je využívána řada pojmů, které se svým významem překrývají: Marginální dárce je obecný a široký termín poukazující na suboptimální odebraného orgánu. V podstatě neexistuje jeho jednoznačná definice a kritériem hodnocení může být nejen věk, ale i další komorbidit dárce (akutní orgánové poškození, protražovaná studená ischemie, onemocnění s rizikem přenosu od dárce na příjemce, malignita, civilizační choroby atd.) či proběhlý předdoběrový infarkt. Marginalita je blíže specifikována v termínu „dárce s rozšířenými kritérii“, který prvně použil Kaufmann v roce 1997. Ten zrazuje od poněkud pejorativního pojmu „marginální“. Exaktnější definice byla poskytnuta dalšími pracemi. Jed-

noznačnou definici poskytla analýza United Network for Organ Sharing data (UNOS), která vznikla z jednání v Crystal City (**tab. 1**) a zavádí pojem dárce ECD (expanded criteria donor). Vychází z analýzy dárcovských charakteristik spojených s vyšším relativním rizikem (1,7×) selhání transplantované ledviny. Referenční skupinou v této analýze byli dárce ve věku 10–39 let s jinou než cerebrovaskulární příčinou úmrtí s hodnotou koncentrace kreatininu v séru < 132 µmol/l.<sup>1,2</sup> Transplantace ledvin od takto definovaných dárců ECD po nevratné zástavě oběhu (dona-

TAB. 1 Definice UNOS dárce ECD dle dohody Crystal City<sup>1</sup>

Charakteristika dárce	Věk		
	< 49 let	50–59 let	> 60 let
CVS + HTN + s-Cr > 132 µmol/l		X	X
CVS + s-Cr > 132 µmol/l		X	X
HTN + s-Cr > 132 µmol/l		X	X
CVS + HTN		X	X
CVS			X
HTN			X
s-Cr > 132 µmol/l			X

CVS – cerebrovaskulární příčina úmrtí; HTN – hypertenze; s-Cr – sérová koncentrace kreatininu.

tion after circulatory death, DCD) byly v delším sledování spojeny s vyšším výskytem primárních afunkcí a zpoždění funkce štěpu (DGF), stejně jako s horšími parametry přežívání pacientů i transplantovaných ledvin.<sup>3</sup> Navzdory nižšímu přežití pacientů a štěpů u transplantací ledvin od dárců ECD ve srovnání s dárci se standardními kritérii přináší transplantace od dárců ECD benefit ve srovnání s čekáním na dialýze.<sup>4-8</sup> Sporná je absolutní přenositelnost zkušeností a zkušenosti ze zámořských programů přenesené do našeho prostředí. Metaanalýza Querardové ukazuje rozdílnou realitu přežívání štěpů mezi Severní Amerikou a Evropou (pětileté cenzurované přežívání štěpů od dárců ECD 72,4 % vs. 81,1 %).<sup>9</sup> Jednoznačné vysvětlení tohoto jevu nemáme. Lze zvažovat významnější polymorbiditu u severoamerických příjemců (v diskutované práci není studována), vliv využití prezervačních technik v zemích Eurotransplantu a možný vliv alokačního systému. Práce také nepochybně ukazuje na potřebu validace kritérií před jejich implementací v jednotlivých zemích.

V České republice představují ledviny od dárců ECD téměř polovinu všech nabízených orgánů (tab. 2). Navzdory tomu je absolutní počet nevyužitých nabídek minimální v porovnání například s realitou ve Spojených státech.

### Index KDRI/KDPI

S postupným růstem zkušeností se rozvíjela snaha o kvantitativní vyjádření dárcovských charakteristik spíše než dichotomické rozdělení užívané předchozí definicí z Crystal City. Dichotomické rozdělení dle těchto kritérií zařazuje jako ECD jakéhokoliv dárce staršího 60 let, jakkoliv může být dopad změn souvisejících se stárnutím ledvin na jejich funkci i ultrastrukturu značně heterogenní. Lze připustit, že ve skupině hodnocené jako SCD může za jistých okolností docházet k podhodnocení míry rizika budoucího selhání štěpu, a naopak u „zdravých“ dárců ECD může být toto riziko nadhodnocováno. Jako možné řešení tohoto problému byl ve Spojených státech vyvinut Kidney Donor Risk Index (KDRI). Index KDRI je kalkulován z 10 faktorů dárce (tab. 3) a udává v podstatě relativní riziko selhání štěpu ledviny po transplantaci od konkrétního zemřelého dárce ve srovnání s mediánem dárců (hodnoty 0,5–3,5).<sup>10</sup> Kidney Donor Profile Index (KDPI) ukazuje percentil KDRI ve srovnání s předchozím rokem. Například dárce

s KDPI 80 má index KDRI vyšší než 80 % dárců v předchozím roce. Výhodou je numerické vyjádření kvality štěpu, které řeší předchozí variabilitu kvality uvnitř skupiny SCD/ECD. Nadále však tento model nezahrnuje rizika vyplývající z akutního či periprocedurálního poškození ledvin či anatomických abnormalit.

Navzdory dostupným skórovacím systémům tedy zůstává úkolem klinika zhodnotit všechny dostupné informace a nespolehat čistě jen na indexové a skórovací hodnoty.

### Přínos dárcovské biopsie

Vedle klinických parametrů dárce může v rámci hodnocení posloužit vyšetření preimplantační biopsie ledviny. Míra změn souvisejících se stárnutím ledviny, tedy glomerulosklerózy, cévního poškození a intersticiální fibrózy, je obvykle dávána do souvislosti s horším výsledkem transplantace.<sup>11-13</sup>

Remuzziho protokol, který byl původně navržen pro indikaci transplantací jedné nebo dvou ledvin, je založen na semikvantitativním hodnocení glomerulosklerózy, tubulární atrofie, intersticiální fibrózy a arteriálního/arteriolárního zúžení. Při použití kritérií na základě rozsahu histologických změn od 0 do 12 byli Remuzzi a spol. schopni dosáhnout výsledků po duální transplantaci ledviny s použitím orgánů se závažnějšími chronickými histologickými změnami srovnatelných s orgány používanými při standardní transplantaci jedné ledviny.<sup>12</sup> Vzorky pro vyšetření byly získávány v tomto případě punkční technikou. Praxí v České republice je obvykle získání vzorku povrchovou klínovitou excizí. V tomto případě míra glomerulosklerózy, tubulární atrofie a intersticiální fibrózy nemusí korelovat se vzorkem získaným z hlubokých částí kůry. Remuzziho skóre však nebylo validováno v nezávislé populaci a prediktivní schopnost tohoto specifického skóre pro výsledek transplantace a pro vyřazení ledviny zůstává nejasná.

Banffská klasifikace navrhla podobnou semikvantitativní analýzu histologických parametrů. Podrobněji však definovala vaskulární a různé další histologické abnormality. Banffský návrh se více zabývá technickými otázkami a otázkami histologické reproducibility, nepoužívá však bodový systém, ale celkovou závažnost histologických změn (mírná, středně závažná, závažná).<sup>14</sup> Je zde zdůrazněna superiorita klínovitých biopsií oproti punkčním vzorkům (při snažší

TAB. 2 Dárci ECD v ČR – základní parametry zemřelých dárců v ČR (dle [www.kst.cz](http://www.kst.cz) + interní data KST)

Rok	2018	2019	2020	2021	2022
Průměrný věk dárců (roky)	49,8	52,3	49,8	50,8	51,9
Dárci DCD (%)	5	6	3	5	7
Dárci ECD dle definice Crystal City (%)	46	51	40	50	46
Nevyužitě ledviny (n, %)	20 (4)	39 (7,8)	20 (4,6)	36 (8)	36 (7)

DCD – dárce po nevratné zástavě oběhu (donation after circulatory death); ECD – expanded criteria donor; KST – Koordinační středisko transplantací.

TAB. 3 Základní proměnné kalkulované v hodnocení indexu KDPI pro zemřelé dle OPTN<sup>16</sup>

Věk
Výška
Hmotnost
Arteriální hypertenze*
Diabetes mellitus*
Hepatitida C*
Příčina úmrtí*
Status DCD *
S-kreatinin
Etnicita*

DCD – dárce po nevratné zástavě oběhu (donation after circulatory death); KDPI – Kidney Donor Profile Index; OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network.

\* Jde o kategorizované proměnné dle přítomnosti faktoru, eventuálně délky jeho trvání a charakteru.

reprodukovatelnosti výsledku). Při hodnocení však biopsie vykazují velkou interindividuální variabilitu v hodnocení jednotlivých atributů včetně chronických cévních změn. Tato skupina již v závěru varuje před interpretací biopsického nálezu jako absolutního důvodu k odmítnutí ledviny.

Histologická klasifikace Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI) je skórovací systém hodnotící faktory míry glomerulosklerózy, periglomerulární fibrózy, jizvení, hyalinózy arteriol a poměru tloušťky cévní stěny k lumen pomocí semikvantitativní stupnice s hodnotami 0–15.<sup>15</sup> Hodnocení dle MAPI je limitováno náročností na analýzu obrazu a dostupnou technikou, a míra jeho využití je tedy dále omezená.

Histologické systémy klasifikace zatím nejsou vhodným nástrojem pro alokaci ledvin jako takovou. Při péči o příjemce a interpretaci dopadu transferu chronických změn jsou ale vhodnou pomůckou při posuzování vývoje funkce transplantované ledviny.

### Alokace ledvin ECD

Alokační systém v ČR nikterak nezohledňuje marginalitu dárce ve smyslu výše uvedených charakteristik. Výjimku mohou tvořit lokální postupy v rámci alokace ledvin od dárců DCD v rámci jednotlivých center.

Naproti tomu alokační systém ve Spojených státech amerických již od zavedení definice dárce ECD taková kritéria zohledňuje. Cílem alokace je dosáhnout stavu „longevity match“. Tedy alokace cílená krom základních imunogenetických parametrů na dosažení maximální možné životnosti transplantovaného orgánu. Důsledkem je alokace ledvin ECD (s vyšším indexem KDPI) pro starší příjemce.

V zemích Eurotransplantu byl zahájen v lednu 1999 Eurotransplant Senior Program (ESP) s cílem dosáhnout

efektivnějšího využití ledvin od starších dárců a nabídnout transplantaci starším pacientům. V rámci tohoto programu se v úzké geografické oblasti (Rakousko, Belgie, Německo, Lucembursko, Nizozemsko a Slovinsko) alokují ledviny od dárců ve věku  $\geq 65$  let příjemcům ve věku  $\geq 65$  let bez ohledu na shodu v HLA systému. Od zahájení ESP došlo jednak ke zvýšení utilizace ledvin od starších dárců a současně ke zkrácení čekací doby pro pacienty v ESP. Alokace na lokální úrovni vedla ke zkrácení doby studené ischemie (CIT) a k menšímu DGF, avšak byl zaznamenán vyšší výskyt rejekčních komplikací. Pětiletá analýza ESP ukázala, že přežívání pacientů nebylo alokací v rámci programu ESP negativně ovlivněno ve srovnání se standardní alokací.<sup>17</sup>

Zásadní otázkou zůstává, zda je správné odmítat ledviny s marginálními charakteristikami pro příjemce s vidinou „dočkání se“ lepší nabídky, kdy na jedné straně stojí jistota výsledků spojených s transplantací ledviny od dárce ECD oproti nejistotě, kdy se objeví jiná a lepší nabídka. V současnosti věříme, že navzdory zjištěnému rozdílu v přežívání štěpů od dárců ECD je vhodné tyto ledviny pro příjemce akceptovat s vědomím, že i protražovaná doba čekání je dalším negativním prognostickým faktorem pro funkci štěpu. Při nabídce ledviny nestojíme před výběrem mezi orgánem SCD a ECD, ale mezi volbou transplantovat, či netransplantovat. Vzhledem k nadměrné morbiditě, mortalitě a nákladům spojeným s dialyzační léčbou by se omezené finanční zdroje poskytovatelů zdravotní péče měly zaměřit na maximální využití všech darovaných orgánů, aby se zabránilo plýtvání „marginálními“ orgány, které podle současných důkazů přinášejí prospěch v přežití většině (ne-li všem) kandidátů transplantace ledviny zařazených na čekací listinu. Kvalifikované posouzení nabízeného orgánu lékařem kompetentním hodnotit všechny faktory stonání příjemce bude nadále jedním z nástrojů správné alokace ledviny.

### Imunosuprese po transplantaci ledvin od dárců ECD

Starší práce ukazují na možnou vyšší imunogenitu ledvin od dárců ECD.<sup>17,18</sup> Při hodnocení Eurotransplant Senior Programu lze spekulovat nad možným vlivem neuplatnění HLA matchování v rámci alokace těchto ledvin a při uplatnění HLA shody v systému alokace může přinést další výhodu.<sup>19</sup> V pozdějších letech nebyl vyšší výskyt akutní rejekce u ledvin od dárců ECD prokázán.<sup>20</sup> Volba imunosupresivního režimu by měla být primárně řízena imunologickým rizikem daným jinými faktory než statusem ECD/SCD (samotná podstata ECD imunologické riziko klinicky nedeterminuje). Aktuálně neexistují jednoznačné důkazy o tom, že by použití účinnější imunosuprese, jako jsou indukce thymoglobulinem a protokoly založené na sirolimu, poskytovalo nějakou výhodu oproti tradiční kombinaci takrolimu/cyklosporinu, mykofenolát mofetilu a prednisolonu.<sup>21</sup> Logickou snahou je minimalizace toxicity kalcineurinových inhibitorů (CNI) při předpokládané vyšší vulnerabilitě ledvin ECD. Možnou



alternativu může představovat bezkalcineurinový protokol s belataceptem. Studie BENEFIT-EXT neprokázala rozdíl ve výskytu akutní rejekce či v přežívání štěpů v porovnání s cyklosporinovým režimem, přesto byl však zřejmý trend k pomalejšímu poklesu glomerulární filtrace ve skupině léčené belataceptem.<sup>22</sup> Další možností je pozdní konverze na režim s belataceptem po stabilizaci funkce štěpu, kdy lze v šestém měsíci po transplantaci přerušit podávání CNI a nahradit jej belataceptem. V případě konverze na takový režim je prokázán pozitivní vliv na udržení vyšší glomerulární filtrace ve 24 měsících, avšak za cenu vyššího výskytu akutní rejekce.<sup>23</sup> Takové režimy mohou být při zvážení imunologického rizika volbou u příjemců ledvin od dárců ECD.

### Duální transplantace ledvin

Jedním z přístupů, jak zvýšit využití ledvin odebíraných od dárců ECD, je transplantace obou ledvin jednomu pří-

jemci při předpokladu transplantace větší masy viabilních nefronů. Tato strategie se ukázala jako přínosná, ačkoliv v porovnání se standardními dárci vykazovala tato horší přežívání.<sup>24</sup> V porovnání s dárci staršími 55 let se tento rozdíl stírá.<sup>25</sup> Tyto observace nicméně nebyly systematické. V roce 2006 publikoval Remuzzi práci ukazující alokaci ledvin k duální transplantaci založenou na hodnocení preimplantační biopsie a ukázal, že lze dosáhnout přežívání štěpu srovnatelného s orgány od dárců SCD.<sup>12</sup> Logicky je takový přístup spojen s větší operační zátěží a pochopitelně i vyšším rizikem chirurgických a urologických komplikací. V ČR je tento přístup využíván spíše v raritních případech.

Základem péče o příjemce ledvin od dárců ECD je však i nadále pečlivost v hodnocení všech dostupných informací o komorbiditách dárce, případně biptického nálezu, to vše v kontextu detailního posouzení rizika a benefitu nabídky pro konkrétního příjemce.

#### LITERATURA

- Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:1–10.
- Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(Suppl 4):114–125.
- Dahmane D, Audard V, Hiesse C. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int* 2006;69:546–552.
- Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726–2733.
- Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52:553–586.
- Aubert O, Kamar N, Vernerey D, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2015;351:h3557.
- Panchal H, Muskovich J, Patterson J, et al. Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution. *Transplant Int* 2015;28:990–999.
- Patel K, Brotherton A, Chaudhry D, et al. All Expanded Criteria Donor Kidneys are Equal But are Some More Equal Than Others? A Population-Cohort Analysis of UK Transplant Registry Data. *Transpl Int* 2023;36:11421.
- Querard AH, Foucher Y, Combescure C, et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Int* 2016;29:403–415.
- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009;88:231–236.
- Cockfield SM, Moore RB, Todd G, et al. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:559–566.
- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343–352.
- Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant* 2008;8:2325–2334.
- Liapis H, Gaut JP, Klein C, et al. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant* 2017;17:140–150.
- Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant* 2008;8:2316–2324.
- Organ Procurement and Transplantation Network. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) (PDF). (2020). Dostupné online: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide\\_to\\_calculating\\_interpreting\\_kdpi.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf)
- Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8:50–57.
- Fijter JW, Mallat MJK, Doxiadis IIN, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1538–1546.
- de Fijter J, Dreyer G, Mallat M, et al. Eurotransplant Senior DR-compatible Program (ESDP) Study Group. A paired-kidney allocation study found superior survival with HLA-DR compatible kidney transplants in the Eurotransplant Senior Program. *Kidney Int* 2023;104:552–561.
- Diet C, Audard V, Roudot-Thoraval F, et al. Immunological risk in recipients of kidney transplants from extended criteria donors. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2745–2753.
- Montero N, Rodrigo E, Crespo M, et al. The use of lymphocyte-depleting antibodies in specific populations of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2023;37:100795.
- Durrbach A, Pestana JM, Florman S, et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant* 2016;16:3192–3201.
- Budde K, Prashar R, Haller H, et al. Conversion from Calcineurin Inhibitor- to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:3252–3264.
- Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A, et al. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1031–1036.
- Gill J, Cho YW, Danovitch GM, et al. Outcomes of dual adult kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation* 2008;85:62–68.

# Může se stát uzávěr ouška levé síně alternativou antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní v hemodialyzačním programu?

Doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.; MUDr. Bronislav Janek, CSc.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

## SOUHRN

Fibrilace síní je nejčastější srdeční arytmií, její přítomnost je spojena s rizikem systémové embolizace. Toto riziko je dále zvýšeno u pacientů s renální insuficiencí v hemodialyzačním programu. Prevence tromboembolie pomocí antitrombotické léčby je ale u pacientů s onemocněním ledvin obtížná a nedostatečně podložena daty z klinických studií. Katetrizační uzávěr ouška levé síně je alternativní metodou prevence tromboembolie u fibrilace síní. U této intervence byla při srovnání s antikoagulační léčbou prokázána non-inferiorita, přičemž hlavním přínosem bylo snížení rizika krvácení. Pacienti v dialyzačním programu však byli z většiny studií s uzávěrem ouška vyloučeni. Proto v současné době probíhají randomizované studie, které si kladou za cíl ukázat, jakou roli bude u pacientů s renální insuficiencí tato intervenční léčba hrát.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** fibrilace síní – katetrizační uzávěr ouška levé síně – terminální selhání ledvin

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou arytmií, její prevalence v běžné populaci dosahuje 1–2 %. V Evropě trpí touto poruchou srdečního rytmu 6 milionů pacientů a očekává se, že její prevalence se v příštích 50 letech v důsledku stárnutí populace zdvojnásobí. FS je spojena s až pětinasobným rizikem vzniku cévní mozkové příhody.<sup>1</sup> Terminální selhání ledvin (end-stage kidney disease, ESKD) dále zvyšuje riziko tromboembolie u pacientů s FS<sup>2</sup> a diagnóza FS je u pacientů s ESKD asociována s horší prognózou.<sup>3</sup>

Navzdory vysokému riziku představuje prevence tromboembolie u pacientů s FS a ESKD obtížný terapeutický problém. Použití warfarinu je u pacientů léčených dialýzou ve srovnání s běžnou populací spojeno s vyšším rizikem krvácení, a některé observační studie dokonce zpochybnilly celkový prospěch z léčby warfarinem u nemocných s FS v dialyzačním programu.<sup>4</sup>

V poslední dekádě jsou častěji než warfarin k prevenci tromboembolie u pacientů s FS používána přímá antikoagulantia (direct anticoagulants, DOAC). Bohužel DOAC jsou primárně vylučována ledvinami a jejich bezpečnost

a účinnost u pacientů s ESKD není známa, protože všechny velké randomizované studie s DOAC vyloučily pacienty s ESKD.<sup>5</sup> Proto použití DOAC u nemocných s FS a ESKD na dialýze není doporučeno současnými doporučenými postupy a lékem volby by měl zůstat warfarin.<sup>6</sup> Vzhledem k obavám z možného krvácení zůstává část pacientů s FS s ESKD bez dlouhodobé antikoagulační léčby<sup>7</sup> či jsou používány alternativní přístupy (monoterapie či duální antiagregační léčba, podávání nízkomolekulárního heparinu), pro které však není jasná evidence v klinických studiích. Rozhodování o správném postupu prevence tromboembolie u FS a ESKD je proto v běžné klinické praxi často velmi obtížné. Nejasnosti panují celosvětově, napříč lékařskými společnostmi a odborníky, a neexistuje shoda na nejvhodnějším přístupu k těmto pacientům.

Kromě antikoagulační léčby byla v kardiologii vyvinuta v posledních dvou dekadách metoda nefarmakologické prevence kardioembolizační cévní mozkové příhody. Ta spočívá v katetrizačním uzávěru ouška levé síně. Při tomto zákroku se ouško levé síně uzavře okluderem, který zabráni vzniku (a následné embolizaci) trombu. Po uzávěru

pacienti dočasně užívají kombinaci kyseliny acetylsalicylové s klopido-grelem do endotelizace okluderu (přibližně tři měsíce), poté většinou zůstávají na monoterapii kyselinou acetylsalicylovou (i když někteří mohou i ji vysadit a zůstat bez antitrombotické léčby).

Studie, které srovnávaly uzávěr ouška a antikoagulační léčbu pomocí warfarinu či DOAC, ukázaly, že oba postupy poskytují podobnou ochranu před cévní mozkovou příhodou, systémovou embolizací a úmrtím z kardiovaskulárních příčin.<sup>8</sup> Uzávěr ouška však výrazně snižuje riziko krvácení. Vyloučení zdroje embolizací představuje jednorázový výkon, který následně eliminuje rizika vyplývající z doživotní antikoagulační léčby. Dále probíhají velké randomizované studie (CHAMPION-AF a CATALYST), které mají za cíl prokázat, zda uzávěr ouška je jen non-inferiorní, nebo zda má i pozitivní vliv na prognózu. V současné době je prozatím nejčastější indikací k uzávěru ouška levé síně přítomnost kontraindikace k podávání antikoagulační léčby (tj. anamnéza závažného krvácení).

Problémem ale je, že do těchto velkých studií jsou zařazováni pacienti, kteří mohou užívat antikoagulační léčbu, naopak nemocní s ESKD jsou obvykle vyloučeni. Dalším aspektem, jenž limituje rozšíření katetrizačního uzávěru ouška, je, že tato intervence je stále spojena s rizikem závažných periprocedurálních komplikací. Jejich výskyt se v minulosti pohyboval okolo 7 %, poslední studie se současnou generací okluderů uvádí 2–4 % závažných periprocedurálních komplikací.<sup>9</sup> V neposlední řadě je třeba zmínit, že po implantaci dochází u 3–4 % pacientů ke vzniku trombu na okluderu (device-related thrombosis),<sup>10</sup> který je asociovan s vyšším rizikem cévní mozkové příhody a úmrtí.

Dat o uzávěru ouška u pacientů s ESKD je prozatím málo. Studie porovnávající výsledky uzávěru ouška u pacientů s ESKD a bez ESKD ukazují podobnou účinnost v obou skupinách. Dále jsou k dispozici observační kohortové studie,<sup>11</sup> které dokládají nižší riziko krvácení a podobné riziko tromboembolie po uzávěru ouška ve srovnání s dlouhodobou antikoagulační léčbou.

V současné době probíhá randomizovaná, akademickým prostředím iniciovaná multicentrická studie LAA Kidney. Do ní jsou zahrnuti pacienti s FS (v kterékoliv formě, ať už paroxysmální, perzistující, či permanentně přítomné) a ESKD (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nemocní jsou randomizováni buď ke katetrizačnímu uzávěru ouška levé síně, nebo jsou léčeni medikamentózně. Obecně se může jednat o perorální antikoagulační léčbu warfarinem, redukovanou dávkou DOAC, podávání nízkomolekulárního heparinu mimo dny dialýzy nebo léčbu kyselinou acetylsalicylovou či klopido-grelem (*de facto* tak, jak tomu je nyní v současné situaci). Ze studie jsou vyloučeni pacienti, kteří mají absolutní kontraindikaci k jakékoliv antiagregační léčbě anopyrinem či klopido-grelem, nebo naopak nemocní, kteří mají jinou indikaci k trvalé antikoagulační léčbě (např. přítomnost chlopenních srdečních náhrad). Do studie je plánováno zařadit 430 nemocných v 25 centrech v Evropě, z České republiky je v plánu zapojit více center (prozatím IKEM a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady). Primárními cíli studie jsou vznik cévní mozkové příhody, systémové tromboembolie či závažné krvácení (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) a úmrtí z kardiovaskulární či nejasné příčiny. Cílem studie je prokázat, že pacienti léčení pomocí katetrizačního uzávěru ouška budou mít z léčby přínos jak v podobě nižšího výskytu cévní mozkové příhody, tak nižšího výskytu významného krvácení.

## Závěr

Prevence tromboembolie je u pacientů s ESKD a FS v běžné klinické praxi problematická. Katetrizační uzávěr ouška levé síně by mohl u těchto pacientů představovat zajímavou alternativu k doživotní antikoagulační léčbě. Již dnes se uzávěr ouška indikuje u nemocných, kteří mají silnou kontraindikaci k antikoagulační léčbě. Nicméně předtím, než bude možno katetrizační uzávěr ouška rutinně nabídnout i pacientům, kteří antikoagulační léčbu užívat mohou, bude třeba vyčkat výsledků probíhajících randomizovaných studií.

## LITERATURA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
2. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–2482.
3. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
4. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202175.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
6. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–1676.
7. Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, et al. Oral Anticoagulation and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1299–1308.
8. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2795–2797.
9. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis.



- laxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021;144:1543–1552.
10. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:297–313.
11. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol* 2021;34:63–73.

# Souvislost sérových koncentrací kalia s osudem starších nemocných trpících chronickým onemocněním ledvin

de Rooij ENM, de Fijter JW, Le Cessie S, et al.; EQUAL Study Investigators. Serum Potassium and Risk of Death or Kidney Replacement Therapy in Older People With CKD Stages 4-5: Eight-Year Follow-up. *Am J Kidney Dis* 2023;82:257.e1–266.e1.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** hyperkalemie – hypokalemie – chronické onemocnění ledvin – mortalita – náhrada funkce ledvin

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin (CKD 4 a 5) jsou náchylní ke změnám sérových koncentrací kalia (tedy draselných iontů  $K^+$  v séru). Koncentrace kalia se může zvýšit z důvodu nedostatečného vylučování kalia do moči a léčbou inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron, naopak snížená koncentrace kalia může být způsobena léčbou diuretiky nebo malnutricí. Změny koncentrace kalia mohou způsobit svalovou paralýzu a srdeční arytmiie, které mohou být i fatální. Hypokalemie je spojena s rychlejším poklesem renálních funkcí především z důvodu hypokalemické nefropatie. Autory článku zajímal vztah sérových koncentrací kalia k progresi CKD do selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin a k mortalitě. Cílem bylo také stanovit optimální hodnotu kalia v séru. Studie se zaměřila na starší nemocné s CKD 4–5.

Do studie bylo zahrnuto celkem 1 714 nemocných ze studie EQUAL (European Quality), což je prospektivní observační multicentrická kohortová studie týkající se léčby chronického onemocnění ledvin. Jednalo se o nemocné s CKD 4–5 ve věku  $\geq 65$  let, jejichž odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla poprvé méně než 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Studie probíhala v několika evropských zemích a nemocní byli sledováni po dobu

osmi let (v letech 2012–2021). Pro statistické zpracování byli pacienti rozděleni dle koncentrací kalia do sedmi skupin – na skupinu s hodnotou kalia  $\leq 3,5$ ,  $> 3,5$  až  $\leq 4,0$ ,  $> 4,0$  až  $\leq 4,5$ ,  $> 4,5$  až  $\leq 5,0$ ,  $> 5,0$  až  $\leq 5,5$ ,  $> 5,5$  až  $\leq 6,0$  a  $> 6,0$  mmol/l. Výsledky jednotlivých skupin byly srovnávány se skupinou, jejíž koncentrace kalia dosahovala  $> 4,5$  až  $\leq 5,0$  mmol/l a která byla považována za referenční. S kaliem bylo zacházeno jako s časově závislou proměnnou a hodnota byla aktualizována každé 3–6 měsíců. K dispozici byly běžné základní a klinické charakteristiky nemocných, které byly následně použity pro adjustaci výsledků. V průběhu sledování 24 % nemocných zemřelo a 35 % nemocných zahájilo náhradu funkce ledvin. Riziko náhrady funkce ledvin a mortality se s rostoucí hodnotou kalia nejdříve snižovalo (1,6 pro  $K^+ \leq 3,5$  mmol/l, dále 1,4 pro  $K^+ > 3,5$  až  $\leq 4,0$  mmol/l, 1,1 pro  $K^+ > 4,0$  až  $\leq 4,5$  mmol/l, 1 pro referenční koncentraci kalia  $> 4,5$  až  $\leq 5,0$  mmol/l) a následně se opět zvyšovalo (1,1 pro  $K^+ > 5,0$  až  $\leq 5,5$  mmol/l, 1,8 pro  $K^+ > 5,5$  až  $\leq 6,0$  mmol/l a 2,2 pro hodnotu kalia  $> 6,0$  mmol/l). Vytvořilo tedy křivku tvaru U a bylo nejnižší pro koncentraci kalia 4,9 mmol/l. Autoři proto zdůrazňují riziko jak vysokých, tak nízkých hodnot kalia.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Kalium je hlavním intracelulárním iontem. V intracelulárním prostředí se ho nachází 98 % z celkového množství obsaženého v organismu a jeho koncentrace je 110–160 mmol/l, kromě erytrocytů, kde se kalium nachází v koncentraci 95 mmol/l.

Extracelulárně je koncentrace kalia významně nižší – v plazmě 3,8–5,2 mmol/l. Distribuce kalia s takovýmto gradientem mezi intra- a extracelulárním prostředím je umožněna existencí sodíkové pumpy, která pro svoji činnost vyžaduje energii. Draslík

je přijímán v rostlinné stravě a za fyziologických okolností vylučován především ledvinami. Koncentrace kalia v plazmě nevypovídá adekvátně o množství draslíku intracelulárně. V případě katabolismu se draslík uvolňuje z biologických struktur intracelulárně, přechází extracelulárně a odchází do moči. Také v acidóze difunduje z buněk ven a jeho koncentrace stoupá, tzn. koncentraci draslíku je třeba hodnotit v souvislosti s pH krve.<sup>1</sup>

V článku je za „normální“, tzn. fyziologické rozmezí kalia v séru považováno 3,5–5,5 mmol/l. Různé laboratoře uvádějí různé referenční meze, nicméně se shodují na tom, že do referenčního intervalu patří hodnoty 3,8–5,0 mmol/l, a některé mají horní či dolní mez referenčního rozmezí posunutou podobně, jako uvádí článek, tzn. na hodnoty 3,5 mmol/l a 5,5 mmol/l (referenční meze v různých laboratořích).<sup>2–7</sup> Zjištěná optimální hodnota kalia 4,9 mmol/l je relativně vysoká, nejedná se tedy o střed referenčního rozmezí, který by ležel zhruba u hodnot 4,4–4,5 mmol/l.

Nebezpečí vysokých koncentrací kalia v séru je velmi dobře známo a hodnoty kalia jsou také jedním z indikátorů k dialýze. Nárůst rizika mortality nebo nutnost zahájení náhrady funkce ledvin u vyšších koncentrací kalia jsou v předložené studii jasně patrné.

Článek zdůrazňuje rovněž riziko nízkých koncentrací kalia a uvádí klinické studie, které se zabývaly suplementací kalia, a to buď jako KCl, nebo ve formě ovoce a zeleniny. Kalium

ve stravě má tu výhodu, že je ve formě kalium citrátu a ten může korigovat také metabolickou acidózu spojenou s CKD. Hypokalemie je významným rizikovým faktorem vzniku peritonitidy a mortality také u peritoneálně dialyzovaných nemocných.<sup>8,9</sup> Podívejme se blíže na skupinu nemocných s nejnižšími hodnotami kalia v komentovaném článku: Tito nemocní mají dle předpokladu vyšší výskyt proteino-energetické malnutrice, ale přitom index tělesné hmotnosti (BMI) není nižší, průměrná hodnota je 30 kg/m<sup>2</sup> proti 28 kg/m<sup>2</sup> v dalších skupinách s hodnotami kalia do 5,0 mmol/l a 27 kg/m<sup>2</sup> ve skupině s hodnotou kalia převyšující 6 mmol/l. Dále má tato skupina nižší výskyt hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění. Vyšší je ale výskyt chronických plicních onemocnění (29 % proti 19 % v celé skupině nemocných), což článek blíže nediskutuje. Zároveň jsou také vyšší koncentrace hydrogenuhličitanů (27 ± 4 mmol/l proti 23 ± 4 mmol/l v celé skupině nemocných). Rovněž chybí údaje o medikaci pro léčbu plicních onemocnění, která by nepochybně mohla hodnoty kalia ovlivnit. Práce se celkově zaměřuje spíše na kardiovaskulární riziko, takže plicní problematika v tomto ohledu ustupuje do pozadí. Přitom by tyto údaje mohly skupinu nemocných s nízkým celkovým kaliem ještě lépe charakterizovat.

Celkově práce ukazuje na riziko jak vysoké, tak nízké koncentrace kalia u nemocných s pokročilým onemocněním ledvin, především v souvislosti s renální a kardiovaskulární problematikou.

#### LITERATURA

1. Racek J, et al. Klinická biochemie. Druhé, přepracované vydání. Galén: Praha, 2006: 329 s.
2. <https://ulbld.lfi.cuni.cz/seznam-lab-vysetreni?vysetreni=508> Navštíveno 2. 8. 2023.
3. [https://http.ikem.cz/plm\\_lp/\\_LP\\_05254-L0000006.htm](https://http.ikem.cz/plm_lp/_LP_05254-L0000006.htm) Navštíveno 2. 8. 2023.
4. <https://ukbh.fnplzen.cz/cs/node/988> Navštíveno 2. 8. 2023.
5. <http://ukbd.fnhk.eu/metoda-draslik.html> Navštíveno 2. 8. 2023.
6. [https://bulovka.cz/wp-content/oddeleni/laboratore/laboratorni-pri-rucka/\\_LP\\_05254-L0000005.htm](https://bulovka.cz/wp-content/oddeleni/laboratore/laboratorni-pri-rucka/_LP_05254-L0000005.htm) Navštíveno 2. 8. 2023.
7. <https://www.vaselaboratore.cz/seznam-vysetreni/biochemie/item/draslik-k-kalium> Navštíveno 2. 8. 2023.
8. Pichitporn W, Kanjanabuch T, Phannajit J, et al. Efficacy of Potassium Supplementation in Hypokalemic Patients Receiving Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 2022;80:580.e1–588.e1.
9. Klaboch J. Korekce hypokalemie snižuje u peritoneálně dialyzovaných pacientů riziko peritonitidy. Postgrad Nefrol 2023;21:19–21.

# Rituximab v udržovací léčbě ANCA asociované vaskulitidy

Delestre F, Charles P, Karras A, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials.

*Ann Rheum Dis* 2023 Nov 2;ard-2023-224623. doi: 10.1136/ard-2023-224623. Epub ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** ANCA – biologická terapie – relaps – remise – rituximab – vaskulitida

Rituximab se od roku 2010 postupně stal podstatnou součástí našich léčebných možností u ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jak v indukční,<sup>1,2</sup> tak v udržovací<sup>3</sup> fázi terapie. Francouzská randomizovaná studie MAINRITSAN prokázala, že 500 mg rituximabu podávaného v pravidelných intervalech po dobu 18 měsíců bylo proti azathioprinu účinnější v udržení remise po dobu 28 měsíců.<sup>3</sup> Lepší efekt pak trval i v prodlouženém sledování po dobu 60 měsíců.<sup>4</sup> Studie MAINRITSAN2<sup>5</sup> pak porovnávala individuálně upravovaný režim podávání rituximabu (při znovuoobjevení se CD19+ lymfocytů či ANCA protilátek nebo při vzestupu hodnot ANCA) s podáváním v pravidelných intervalech a nenalezla mezi oběma možnostmi signifikantní rozdíl ve výskytu relapsů po 28 měsících, i když numericky byl počet relapsů vyšší při individuálním podávání (17 % vs. 10 %). Pacienti v remisi na konci studie MAINRITSAN2 dále pokračovali do studie MAINRITSAN3, v níž byly během 18 měsíců podány buď další čtyři infuze rituximabu, nebo placebo. Prodloužené podávání rituximabu bylo spojeno s nižším výskytem relapsů (9 % vs. 26 %).<sup>6</sup> V nyní komentované práci byly prezentovány výsledky sdružené a dlouhodobé analýzy těchto tří randomizovaných studií.

Studie byly prováděny ve Francii v letech 2008 až 2020. Do studií byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou nebo relabující AAV, kteří dosáhli remise po indukční terapii. Primárním cílovým parametrem byla doba do prvního velkého relapsu, sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do jakéhokoli relapsu, výskyt nežádoucích účinků či mortalitu. Pacienti byli následně sledováni do doby 84 měsíců.

V komentované sdružené analýze bylo hodnoceno celkem 277 pacientů, kteří byli rozděleni do pěti skupin

dle obdržené udržovací terapie s možnostmi: azathioprin (n = 58); 18měsíční individuálně upravované podávání rituximabu (n = 40); 18měsíční pravidelné podávání rituximabu (n = 97); 36měsíční nejdříve individuální/dále pravidelné podávání rituximabu (n = 42); 36měsíční po celou dobu pravidelné podávání rituximabu (n = 41).

Celkem bylo pozorováno 195 relapsů (102 velkých) u 134 pacientů. Medián doby do velkého relapsu byl 25 měsíců u skupiny léčené azathioprinem a 36 měsíců pro pacienty léčené rituximabem (v jakékoli skupině). Rizikovými faktory pro velký relaps byly relabující onemocnění a postižení orgánů, jimiž se zabývá obor otorinolaryngologie (ORL). S celkovým vyšším výskytem (jakýchkoli) relapsů byly spojeny ORL postižení a lepší renální funkce. Osmnáctiměsíční pravidelné podávání rituximabu bylo v době 84 měsíců spojeno s nižším výskytem relapsů než podávání azathioprinu (poměr rizik [HR] = 0,38, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,2–0,71) i než individuálně upravovaný režim podávání rituximabu (HR 0,34, 95% CI 0,17–0,70). Prodloužení na 36měsíční pravidelné podávání už proti 18měsíčnímu nebylo spojeno s významným poklesem rizika výskytu ani velkého (HR = 0,88, 95% CI 0,47–1,66), ani jakéhokoli (HR = 0,69, 95% CI 0,38–1,25) relapsu. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byly obecné infekce (závažné se objevily u celkem 27 % pacientů), ale v době přežití bez závažné infekční komplikace nebyly mezi skupinami významné rozdíly.

Závěrem autoři shrnují, že míra udržení remise po 84 měsících sledování se zdá být vyšší u pacientů léčených 18měsíčním pravidelným podáváním rituximabu než u pacientů na terapii azathioprinem či při individuálně upravovaném režimu rituximabu. Naopak prodloužení terapie nad 36 měsíců už nesnížilo výskyt relapsů.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

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

Rituximab se stal v posledních letech standardní terapeutickou volbou u (nejen relabujících) ANCA asociované vaskulitidy a je dnes u většiny pacientů minimálně srovnatelnou alternativou k cyklofosfamidu v léčbě indukční a k azathioprinu v léčbě udržovací.<sup>7</sup> O optimálním způsobu vedení terapie (individuální vs. pravidelné intervaly dávkování), intervalu mezi dávkami (čtyři měsíce vs. šest měsíců), dávce (500 mg vs. 1 000 mg) a celkové délce podávání (18 měsíců vs. 24 měsíců vs. 36 měsíců) rituximabu v udržovací fázi se ale stále vedou diskuse, neboť všechny tyto postupy byly v některé z randomizovaných studií testovány s obecně pozitivními závěry.<sup>3,5,6,8</sup> Výsledky komentované studie jsou proto důležitým krokem k upřesnění našich stávajících terapeutických postupů.

Autoři i v této sdružené analýze potvrzují superiority efekt rituximabu v porovnání s azathioprinem na udržení dlouhodobé remise při využití základního režimu dávkování studie MAINRITSAN, tj. 500 mg à šest měsíců do doby 18 měsíců.<sup>3</sup> K podobnému závěru dospěla nedávná studie RITAZAREM, která však u rizikovější populace již relabujících pacientů využívala dávkování 1 000 mg à čtyři měsíce do doby 20 měsíců.<sup>8</sup>

Individuálně vedené dávkování rituximabu s další dávkou podanou jen „dle potřeby“ dle klinického stavu či nějakého biomarkeru se zdálo být nejen z ekonomických důvodů, ale i z důvodu vyhnutí se „zbytečné“ infuzi či třeba načasování očkování mezi infuzemi (jak bylo nutno v případě pandemie infekce covid-19) praktickou alternativou a publikované výsledky studie MAINRITSAN2 tuto možnost nezavrhy, i když numericky vyšší výskyt relapsů při individuálním podávání byl vždy patrný. Studie ale měla relativně krátké sledová-

ní a nebyla primárně designována jako studie k posouzení non-inferiority, navíc většina pacientů v remisi dále rychle podstupovala randomizaci v navazující studii MAINRITSAN3. A právě skupina pacientů léčených nejprve individuálním režimem ve studii MAINRITSAN2 a v navazující studii MAINRITSAN3 placebem měla v dlouhodobém sledování významně vyšší výskyt relapsů. Ve studii MAINRITSAN3 bylo zase kriticky diskutováno selektování pacientů pro zařazení (bylo omezeno na ty v remisi a bez relapsu, tedy na pacienty s obecně lepší prognózou). Všechny tyto problémy byly v komentované analýze odstraněny jednak dlouhodobým sledováním a jednak statistickými metodami se zohledněním možných zkreslujících faktorů, závěry tak lze považovat za dobře podložené, i když, jak autoři sami upozorňují, pro jednoznačné rozhodnutí o účinnosti prodlouženého podávání rituximabu by bylo třeba získat ještě více výsledků prospektivních studií.

Dle předložených závěrů se ovšem zdá, že 18měsíční pravidelné podávání rituximabu v dávce à 500 mg by mohlo být jako základní udržovací režim dostatečné pro většinu pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou. Pauzální prodloužení léčby na 36 měsíců zřejmě není nutné a nepřinese v obecné rovině další snížení počtu relapsů, ale stále může být voleno individuálně u pacientů s vysokým rizikem relapsu nebo tam, kde by další relaps mohl vést k nevratnému orgánovému poškození. Jako vždy tedy platí, že je třeba přistupovat ke každému pacientovi jako k jednotlivci, zvážit všechna pro i proti, rizikové faktory nejen pro relaps, ale i pro infekce a volbu postupu také diskutovat s pacientem.

## LITERATURA

1. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–1780.
4. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–1156.
5. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143–1149.
6. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;173:179–187.
7. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* Published online March 16, 2023.
8. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2023;82:937–944.
9. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1491–1501.



# Sparsentan – nová možnost léčby pacientů s fokálně segmentální glomerulosklerózou?

Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al. Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2023 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMoa2308550.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antagonisté endotelinu – fokálně segmentální glomeruloskleróza – irbesartan – remise – sparsentan – výsledný ukazatel

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) je histopatologický obraz vyvolaný poškozením podocytů.<sup>1</sup> FSGS patří mezi nejdůležitější příčiny chronického selhání ledvin a v současné době na ni neexistuje žádná schválená léčba. Experimentální modely FSGS i jiných chorob glomerulů ukázaly,<sup>2</sup> že poškození podocytů lze zmírnit inhibicí systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a také inhibicí receptoru  $ET_A$  pro endotelin-1 ( $ET_A$ R). Inhibice  $ET_A$ R by měla také potencovat efekt inhibice RAAS na proteinurii.<sup>3</sup>

Ve studii fáze 2 DUET<sup>4</sup> snížil sparsentan (první perorální kombinovaný antagonist receptoru  $AT_1$  pro angiotenzin II a  $ET_A$ R) po osmi týdnech léčby proteinurii významně více než rutinně používaný blokátor receptoru  $AT_1$  irbesartan.

Komentovaná randomizovaná kontrolovaná studie fáze 3 DUPLEX hodnotila u pacientů s FSGS dlouhodobou (v průběhu 108 týdnů trvajících) účinnost a bezpečnost sparsentanu ve srovnání s irbesartanem.

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 8–75 let s biopsicky potvrzenou FSGS nebo dokumentovanou genetickou patogenní variantou některého z podocytárních genů vyvolávajících FSGS a s poměrem protein/kreatinin v moči  $> 1,5$  g/g a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti s jinou příčinou FSGS byli ze studie na základě klinického a histologického vyšetření vyloučeni.

Pacienti, kteří byli léčeni inhibicí RAAS, absolvovali před zařazením do studie dvoutýdenní vymývací periodu. Pacienti splňující vstupní kritéria byli náhodně randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě sparsentanem (cílová dávka 800 mg denně) nebo irbesartanem (cílová dávka 300 mg denně) a léčeni po dobu 108 týdnů. Randomi-

zace byla stratifikována podle poměru protein/kreatinin ( $\leq 3,5$  g/g vs.  $> 3,5$  g/g) a eGFR ( $\geq 30$ – $60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Na základě předchozích studií, které ukázaly, že časné snížení proteinurie je prediktorem lepší dlouhodobé renální funkce,<sup>5</sup> byla jako náhradní (surrogate) cílový ukazatel pro interim analýzu po 36 týdnech zvolena parciální remise proteinurie definovaná jako poměr protein/kreatinin  $\leq 1,5$  g/g a současně alespoň 40% pokles proteinurie proti vstupní hodnotě 6. Tento cílový ukazatel v předchozích analýzách u pacientů s FSGS nejlépe predikoval dlouhodobý vývoj renální funkce.

Jako primární cílový ukazatel byla vybrána rychlost poklesu eGFR za rok, definovaná pro USA jako „celková“ rychlost poklesu eGFR (ode dne 1 do týdne 108) a pro zbytek světa jako „chronická“ rychlost poklesu eGFR (od 6. do 18. týdne). Vzhledem k iniciálnímu poklesu eGFR při léčbě inhibitory RAAS i antagonisty endotelinu se zdála být „chronická“ rychlost vhodnějším parametrem efektu léku.

Sedm set dvacet jedna pacientů bylo hodnoceno z hlediska možného zařazení do studie, ale nakonec bylo randomizováno po splnění kritérií 371 pacientů (184 bylo léčeno sparsentanem a 187 irbesartanem). Pacienti v obou větvích měli velmi podobné vstupní charakteristiky: průměrný věk 41,6 roku, 75 % pacientů bylo bělochů, průměrný vstupní krevní tlak dosahoval 132/84 mm Hg, průměrná vstupní proteinurie činila 3,1 g/g a průměrná vstupní eGFR 63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V prespecifikované interim analýze ve 36. týdnu studie dosáhlo parciální remise proteinurie 42 % pacientů léčených sparsentanem a 26 % pacientů léčených irbesartanem (relativní riziko 1,55 –  $p = 0,009$ ). Vstupní pokles

eGFR (do 6. týdne) byl větší u pacientů léčených sparsentanem ve srovnání s pacienty léčenými irbesartanem ( $-4,1$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> vs.  $-0,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Po 108 týdnech nebyl rozdíl v primárním cílovém ukazateli mezi sparsentanem a irbesartanem významný („celková“ rychlost poklesu  $-5,4$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> vs.  $5,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> a „chronická“ rychlost poklesu  $-4,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> vs.  $5,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

Pacienti na sparsentanu měli ve srovnání s pacienty na irbesartanu od 6. týdne trvale nižší proteinurii. Ve 108. týdně byla proteinurie u pacientů na sparsentanu ve srovnání s pacienty na irbesartanu ve srovnání se vstupní proteinurií statisticky významně nižší o 50 % vs. 32,3 % (relativní riziko 0,74). Čas do dosažení parciální remise byl u pacientů na sparsentanu 14,1 týdne a u pacientů na irbesartanu 109 týdnů. U pacientů léčených sparsentanem také významně častěji došlo ke kompletní remisi (18,5 % vs. 7,5 %).

U pacientů léčených sparsentanem byl na konci 108. týdne zaznamenán (statisticky nevýznamný) trend k poklesu „tvrdých“ cílových ukazatelů, např. poklesu eGFR o alespoň 50 %, selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin (11,4 % vs. 16,6 %). Kontrola krevního tlaku byla v obou větvích srovnatelná.

V obou větvích studie byla u přibližně 16 % pacientů zahájena nebo intenzifikována imunosupresivní léčba. Pokud byli v prespecifikované analýze z hodnocení vyřazeni pacienti se zahájením nebo intenzifikací imunosupresivní léčby, byl rozdíl v „chronické“ rychlosti ztráty eGFR mezi oběma skupinami statisticky významný ve prospěch sparsentanu (2,1 ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>).

Nežádoucí účinky se vyskytly v obou větvích u přibližně 93 % pacientů (nejčastěji šlo o infekci covid-19 nebo periferní otoky). Závažné nežádoucí účinky byly častější u pacientů léčených irbesartanem (43,9 % vs. 37 %). U žádného z léků nebyla zaznamenána významná hepatotoxicita a ani žádný případ srdečního selhání. Akutní zhoršení funkce ledvin se vyskytlo u 4,3 % pacientů léčených sparsentanem a 7 % pacientů léčených irbesartanem. Retence tekutin se vyskytla u 29,9 % pacientů na irbesartanu a 25,5 % pacientů na sparsentanu (závažnější retence u 6,4 % vs. 2,7 % pacientů). Obě skupiny se nelišily v léčbě diuretiky (přibližně 55 % v obou skupinách). K vysazení léku došlo v důsledku nežádoucích účinků u 14,1 % pacientů na sparsentanu a 11,8 % pacientů na irbesartanu. Zemřelo 2,2 % pacientů léčených sparsentanem a 1,6 % pacientů léčených irbesartanem.

## KOMENTÁŘ

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

Tato dosud největší randomizovaná studie u pacientů s FSGS studovala vliv sparsentanu u širokého spektra pacientů z různých geografických oblastí s širokým spektrem vstupní proteinurie a zahrnula i pediatrické pacienty. Vliv sparsentanu nebyl jako ve starších studiích srovnáván s placebem, ale byl poměřován s aktivním komparátorem irbesartanem.

Na konci studie sice nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v rychlosti ztráty eGFR, ale jak v interim analýze po 36 týdnech, tak v závěrečné analýze po 108 týdnech byl sparsentan lepší než irbesartan ve všech parametrech založených na proteinurii. Výrazný pokles proteinurie trval v sparsentanové větvi v celém průběhu studie, podobně jako v otevřené fázi studie DUET.<sup>6</sup>

Není zcela jasné, proč se výrazný rozdíl v proteinurii nepromítl do pomalejšího poklesu eGFR. Příčin může být několik: heterogenita studované populace (pacienti s genetickou vs. imunitní příčinou FSGS, různý stupeň intersticiální fibrózy), větší vstupní pokles eGFR u pacientů léčených sparsentanem s relativně krátkou dobou sledování (jen dva roky), za kterou se příznivý efekt sparsentanu na vývoj eGFR nestačil projevit, podobně větší než očekávaný efekt irbesartanu, a tedy menší rozdíl v proteinurii mezi sparsentanovou a irbesartanovou větví, než byl očekáván, mohl vyžadovat delší dobu sledování k tomu, aby se projevil v rozdílu v rychlosti ztráty eGFR,

eventuálně v tvrdých renálních cílových ukazatelích. Rozdíl v účinnosti mezi sparsentanem a irbesartanem mohl být také částečně maskován přídatnou imunosupresivní léčbou a menší korelací mezi poklesem proteinurie a dlouhodobým snížením poklesu eGFR u pacientů s některými nemocemi glomerulů.<sup>7</sup> To, co platí pro IgA nefropatii,<sup>8</sup> nemusí platit pro FSGS.

Podobně malý rozdíl v rychlosti ztráty eGFR byl zaznamenán v subanalýze pacientů s FSGS ve studii DAPA-CKD. Glifloziny na rozdíl od sparsentanu nezaznamenaly u pacientů s FSGS ani trend k poklesu tvrdého renálního cílového ukazatele (50% pokles eGFR, selhání ledvin, úmrtí z renálních příčin).<sup>9</sup>

Bezpečnostní profil sparsentanu byl podobný jako u irbesartanu. Retence tekutin byla podstatně méně častá než v předchozích studiích s antagonisty receptoru pro endotelin avosentanem nebo atrasentanem,<sup>10</sup> pacienti v komentované studii ale neměli apriori závažnější kardiovaskulární komorbidity a také měli lepší renální funkci.

Heterogenita zařazené populace neumožňuje posoudit potenciální rozdíly v účinnosti sparsentanu u pacientů s různou etiologií FSGS. Pro posouzení vlivu parciální nebo kompletní remise proteinurie na rychlost poklesu eGFR by bylo vhodné delší sledování pacientů.<sup>11,12</sup> Užitečné informace může přinést probíhající otevřená prodloužená část komentované studie.

#### LITERATURA

1. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:502–517.
2. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R877–R884.
3. Benigni A, Buelli S, Kohan DE. Endothelin-targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to anti-renin-angiotensin system inhibition. *Pediatr Nephrol* 2021;36:763–775.
4. Trachtman H, Nelson P, Adler S, et al. DUET: a phase 2 study evaluating the efficacy and safety of sparsentan in patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2745–2754.
5. Troost JP, Trachtman H, Spino C, et al. Proteinuria reduction and kidney survival in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2021;77:216–222.
6. Lieberman K, Paredes A, Srivastava T, et al. Long-term efficacy and safety of sparsentan in young patients with FSGS: 240-week analysis of the DUET open-label extension (OLE). *Kidney Int Rep* 2023;8(Suppl):S128–S129. Abstract.
7. Inker LA, Collier W, Greene T, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med* 2023;29:1867–1876.
8. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:469–481.
9. Baigent C, Emberson JR, Haynes R, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801.
10. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;393:1937–1947.
11. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:414–421.
12. Ingelfinger J. Sparsentan – another arrow in the quiver for treatment of FSGS. *N Engl J Med* 2023 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMe2312324. Online ahead of print.

# Doporučení k léčbě vysokého krevního tlaku Evropské společnosti pro hypertenzi podporované Evropskou renální asociací (ERA) a Mezinárodní společností pro hypertenzi (ISH) – 2. část

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;41:1874–2071.

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

Komentovaná doporučení se věnují podrobně i jednotlivým klinickým situacím ve smyslu fenotypu hypertenze, demografických faktorů a komorbidit. V následujícím výtahu budou zmíněny pouze nejdůležitější nebo časté situace, protože doporučení jsou velmi rozsáhlá (celkem 151 stran a 1 734 citací) a u vzácných nebo komplikovaných stavů chybějí klinické studie, které by tyto názory podpořily.

Rezistentní hypertenze je definována jako systolický tlak 140 mm Hg a/nebo diastolický tlak 90 mm Hg nebo vyšší za předpokladu, že pacient užívá trojkombinaci zahrnující inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)/sartan + blokátor kalciových kanálů + thiazidové nebo thiazidům podobné diuretikum, krevní tlak (TK) byl potvrzen ambulantním monitorováním a byla vyloučena pseudorezistentní hypertenze (zejména nedodržování léčby) a sekundární hypertenze, včetně užívání látek, které mohou TK zvyšovat (**tab. 1**). Klička diuretika jsou doporučena až při poklesu glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), kombinace s chloralidonem je možná i pod touto hranicí. Jako čtvrtá látka do kombinace se doporučuje spironolakton, ale lze užít i kteroukoliv další třídu antihypertenziv.

U hypertenze bílého pláště a maskované hypertenze se doporučuje zvážit medikamentózní léčbu u osob s hypertenzním orgánovým poškozením a/nebo vysokým kardiovaskulárním rizikem. Jako další samostatná kategorie se uvádí nekontrolovaná hypertenze bílého pláště

a nekontrolovaná maskovaná hypertenze, což jsou kategorie u osob, které jsou už pro hypertenzi léčeny. Zde se doporučuje zvýšit dávky antihypertenzní medikace, pokud tuto léčbu pacient dobře toleruje. U kategorie izolované diastolické hypertenze se doporučuje postupovat podle

**TAB. 1 Léky a jiné látky, které mohou zvyšovat tlak**

Nesteroidní antirevmatika
Paracetamol
Estrogeny a progestiny
Glukokortikoidy
Kalcineurinové inhibitory
Antidepresiva (SNRI)
Látky stimulující erytropoezu
Stimulancia (modafinil, amfetaminy, metylfenidát)
Inhibitory VEGF
Drogy (extáze, fencyklidin – PCP, metamfetamin, kokain, alkohol)
Rostlinné produkty (lékořice, třezalka, yohimbin, zázvor, chvojník čínský)
Sibutramin, fenylpropanolamin
Protinádorové léky (inhibitory VEGF, platina, alkylační látky, kalcineurinové inhibitory atd.)

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

obecných doporučení pro hypertenzi, přestože studie zabývající se izolovanou diastolickou hypertenzí zcela chybějí. Je doporučeno používat ambulantní monitorování tlaku pro zjištění noční hypertenze. Pro nízkou reproduciibilitu jsou ovšem potřeba opakovaná měření.

U dětí je vhodný screening krevního tlaku ve věku od tří let, u mladších pouze při výskytu rizikových faktorů (vrozené srdeční vady, chronické onemocnění ledvin [CKD] atd.). Hypertenze je definována jako tlak  $\geq 95$ . percentil u dětí ve věku 0–15 let a jako  $\geq 140/90$  mm Hg u jedinců ve věku 16 let a starších. Data z automatických přístrojů by měla být u dětí potvrzena manuálním auskultačním měřením.

U jedinců starších 65 let se doporučení soustředí uží hlavně na snižování systolického tlaku. U pacientů starších 80 let má být léčba individualizována podle funkčního stavu, přítomnosti/nepřítomnosti klinicky významné demence a křehkosti. Důležité je aktivně pátrat po ortostatické hypotenzi. Pokud systolický tlak u pacientů starších 80 let klesne pod 120 mm Hg, je vhodné zvážit snížení antihypertenzní terapie.

U hypertenze v těhotenství se doporučuje zahájit léčbu při tlaku  $\geq 140/90$  mm Hg a cílový tlak by měl být pod touto hranicí jak u preexistující hypertenze, tak u hypertenze vzniklé v těhotenství. Není doporučováno snižovat diastolický tlak pod 80 mm Hg. Léky první volby jsou labetalol a al-fametyldopa, případně nifedipin. Při nutnosti zvýšení dávky je nejdříve doporučeno zvýšit dávku jednoho léku a pak teprve podávat kombinaci, kdy je možno výše uvedené léky kombinovat mezi sebou. Nelze podávat ACEI, sartany ani přímé reninové inhibitory. Tlak převyšující 160/110 mm Hg u těhotné ženy vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

Pacienti se srdečním onemocněním mají dostávat medikamentózní léčbu už při tlaku  $\geq 130/80$  mm Hg. Pokud

jde o antagonisty vápníku, je možno podávat dihydropyridinové (DHP) i non-dihydropyridinové (non-DHP), s výjimkou srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, kde jsou non-DHP blokátory kalciových kanálů nevhodné pro negativní inotropní efekt. ACEI/sartany mohou být nahrazeny přípravkem sakubitril/valsartan (kombinace sartanu a inhibitoru neprilysinu). Inhibitory sodíko-glukózových kotransportérů 2 (SGLT 2) jsou v této konstelaci uváděny jako jedna z možností léčby krevního tlaku.

U pacientů s hemoragickou cévní mozkovou příhodou (CMP) se do šesti hodin od začátku symptomů doporučuje snížit tlak pod 140/90 mm Hg jako prevence zvětšování hematomu. Po šesti hodinách se při systolickém tlaku vyšším než 220 mm Hg doporučuje opatrné snížení pod 180 mm Hg, při TK nižším než 220 mm Hg se doporučuje opatrné snižování. U ischemické CMP se při indikaci trombolýzy nebo trombektomie doporučuje snížit TK pod 180/105 mm Hg. Pokud tato indikace není, doporučuje se snižovat pouze tlak vyšší než 220/120 mm Hg, a to o 15 % během prvních 24 hodin.

U diabetiků se má léčba léky zahájit hned při zjištění tlaku nad 140/90 mm Hg a cílový tlak má být nižší než 130/80 mm Hg.

U pacientů s onemocněním ledvin je primárním cílem snížit tlak pod 140/90 mm Hg. Pokud to pacient dobře toleruje, pak je u většiny nemocných vhodné kompenzovat tlak pod hodnotu 130/80 mm Hg. Snížení pod 120/70 mm Hg je označeno jako škodlivé. Všichni pacienti s proteinurií by měli mít v léčbě ACEI nebo sartan.

Pacienti s glaukomem by se měli vyvarovat příliš nízkého i příliš vysokého tlaku zejména v noci, proto je u nich nevhodné podávání léků večer. Výhodné je podat betablokátory, protože snižují i nitrooční tlak.

## KOMENTÁŘ

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

Většina důležitých komentářů byla už uvedena v první části, která vyšla v minulém čísle *Postgraduální nefrologie*. Největší přednost komentovaných doporučení, to znamená naprosto extenzivní a komplexní zhodnocení současných poznatků, je zároveň jejich největší slabinou. Informace jsou extrémně podrobné. Je jasné, že o hypertenzi je k dispozici prakticky nezvládnutelné množství informací, ale účelem doporučení by mělo být učinit je přehlednějšími pro lékaře, který se v této záplavě potřebuje vyznat. Přestože závěry jsou nakonec uspořádány do celkem stručných tabulek, je složité vybrat doporučení vhodná pro konkrétního pacienta, který má celkem obvykle hypertenzi, kardiovaskulární onemocnění, diabetes a onemocnění ledvin, a navíc je pokročilého věku.

Rozdělení starších pacientů podle věku do 80 let a nad 80 let může být poněkud problematické, protože biologický a kalendářní věk se v těchto skupinách často rozcházejí. Ačkoliv hranice, kdy se má začít tlak léčit, je stanovena nad 160 mm Hg

u pacientů starších 80 let, vzápětí následuje „je možno zvážit“ a „pokud pacient toleruje“ a výsledek je, že u některých jedinců je nakonec cílový tlak stejný jako u mladší populace.

Pro nefrology je poněkud matoucí, že se tato evropská doporučení rozcházejí s doporučeními KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)<sup>1</sup> z roku 2021.

Na závěr si neodpustím poznámku o jedné jinak nepodstatné chybě. Chvojník čínský (*Ephedra sinica*) je v tabulce 20 na straně 1944 označen jednou jako *Ephedra* a podruhé čínským názvem *Ma huang*.

## LITERATURA

1. 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.



# Antibiotická profylaxe u kojenců s vezikoureterálním refluxem III., IV. a V. stupně

Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, et al; PREDICT Study Group. Antibiotic Prophylaxis in Infants with Grade III, IV, or V Vesicoureteral Reflux.

*N Engl J Med* 2023;389:987–997.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antibiotická profylaxe – děti – infekce močových cest – jizvení ledvin – rekurence – vezikoureterální reflux

Antibiotická profylaxe představuje jednu z hlavních léčebných metod užívaných v rámci prevence recidivy infekce močových cest (IMC) u dětí s vyšším stupněm vezikoureterálního refluxu (VUR). Současně se předpokládá, že podávání antibiotik by mělo bránit vzniku jizvení ledvin, které se diagnostikuje u části pacientů následkem febrilní IMC. Tato problematika byla v minulosti již předmětem řady studií. Poslední velká randomizovaná studie RIVUR, v níž byly děti randomizovány až po prodělání jedné nebo dvou IMC, prokázala příznivý vliv antibiotické profylaxe na snížení rizika rekurence IMC, nikoliv však na snížení rizika vzniku jizvení ledvin. Studie se účastnily ale převážně dívky. Role antibiotické profylaxe tedy zůstávala nejasná.

Cílem studie PREDICT bylo posoudit, zda je antibiotická profylaxe účinnou prevencí recidivujících IMC a jizvení ledvin u dětí bez předchozí ataky IMC. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, nezaslepenou studii, do které se zapojilo 39 evropských pediatrických center. Zařazeny byly děti ve věku 1–5 měsíců s VUR III., IV. a V. stupně na základě vyšetření mikční cystourethrografií či mikční sonografií. Gestační věk dětí byl > 35 měsíců a glomerulární filtrace (GFR) > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Překážky k zařazení do studie zahrnovaly předchozí IMC, chlopečí zadní uretry, neurogenní močový měchýř a obstrukční uropatii. Na počátku byli všichni pacienti vyšetřeni sonograficky, byla jim provedena statická scintigrafie ledvin, odebrána krev k posouzení GFR a moč k chemickému vyšetření. Děti byly randomizovány v poměru 1 : 1 – antibiotická profylaxe : sledování bez léčby po dobu dvou let. Volba antibiotika k profylaxi byla ponechána na ošetřujícím lékaři dle citlivosti bakteriálního kmene. Léčebné možnosti zahrnovaly nitrofurantoin, amoxicilin-klavulanát,

cefixim a kotrimoxazol v jedné denní dávce. Antibiotická léčba mohla být změněna v průběhu studie při výskytu nežádoucích příhod, případně dle citlivosti patogenu. Účastníci byli monitorováni na počátku a poté po 4, 8, 12, 18 a 24 měsících. V případě vzniku IMC či při výskytu nežádoucích příhod probíhaly návštěvy u lékaře častěji. Zobrazovací vyšetření byla provedena pouze na počátku a poté po dvou letech. Výsledky statické scintigrafie ledvin vyhodnotili tři na sobě nezávislí radiologové. Primárním cílem studie bylo zhodnotit výskyt symptomatické IMC, mezi další cíle patřilo posouzení výskytu nového renálního jizvení, vyšetření GFR, kultivace bakterií zodpovědných za IMC, stanovení jejich citlivosti k antibiotikům a sledování výskytu nežádoucích příhod. Za symptomatickou IMC byla považována infekce spojená se symptomy – horečka, schvácenost, podrážděnost, nechutenství – spolu s nálezem pozitivní kultivace moči a leukocytů nebo nitritů v rámci chemického vyšetření moči. Odběr moči do sběrného sáčku k mikrobiologickému vyšetření nebyl povolen.

Celkem 292 (227 chlapců, 77,7 %) pacientů bylo randomizováno, 146 do skupiny dětí užívajících antibiotickou profylaxi a 146 do skupiny dětí bez léčby. Medián věku představoval 3,4 měsíce, 80,5 % dětí mělo VUR IV. nebo V. stupně, u 48,3 % pacientů byl zjištěn oboustranný VUR. U 83 (28,4 %) účastníků byly statickou scintografií na počátku identifikovány vrozené fokální defekty. Celkově byly abnormality (asymetrická stranová funkce ledvin, difúzní výpadek vychytávání izotopu) při scintigrafii zjištěny u 154 pacientů (52,7 %). IMC se objevila během sledování u 31 (21,2 %) pacientů užívajících antibiotickou profylaxi a u 52 (35,6 %) pacientů bez léčby. Počet pacientů s febrilní IMC byl ale v obou skupinách srovnatel-

ný – v poměru 81 % vs. 79 %. Doba k první IMC byla 6,4 měsíce ve skupině s profylaxí, 5,2 měsíce ve skupině bez léčby. Na základě výsledků studie muselo být sedm dětí léčeno antibiotickou profylaxí, aby se zabránilo vzniku jedné IMC během dvou let sledování. Během dvou let IMC neprodělalo 64,4 % dětí ve skupině bez léčby. U 21 pacientů ve skupině s profylaxí a u 17 dětí bez léčby prokázalo vyšetření statickou scintigrafií nové jizvy na ledvinách. Rozdíl nebyl statisticky významný. Stejně tak odhadovaná

glomerulární filtrace byla srovnatelná v obou sledovaných skupinách na počátku i na konci studie. Zatímco *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. a *Proteus* spp. byly nejčastějšími vyvolávajícími agens u dětí bez léčby, u pacientů s profylaxí autoři pozorovali vyšší výskyt bakterií non-*Escherichia coli* a *Pseudomonas* spp., v této skupině zaznamenali zároveň významně vyšší výskyt rezistence na alespoň dvě antibiotika první volby. Nebyl zjištěn rozdílný výskyt závažných nežádoucích příhod v obou skupinách.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

*Antibiotická profylaxe u dětí s VUR i bez nálezu VUR se ke snížení rizika opětovného vzniku IMC užívá již několik desítek let, a to navzdory tomu, že důkazy o její efektivitě jsou sporné.*

Garin a spol. provedli v roce 2006 studii, do níž bylo zařazeno 236 dětí (218 pacientů se účastnilo studie po celou dobu jejího trvání), které prodělaly ataku akutní pyelonefritidy ve věku tři měsíce až 18 let.<sup>1</sup> První skupina užívala profylaktická antibiotika, druhá skupina byla bez profylaxe. VUR byl zjištěn u 52 % dětí, VUR III. stupně byl nejzávažnější a byl diagnostikován pouze u 37 dětí. Po dobu sledování 12 měsíců nebyl v obou skupinách zjištěn rozdíl ve výskytu IMC ani ve výskytu nového jizvení ledvin.

V roce 2018 byly provedeny dvě italské studie,<sup>2,3</sup> které rovněž neprokázaly příznivý účinek podávání antibiotické profylaxe při prevenci rekurence IMC či na vznik nového renálního jizvení. Montini a spol. zařadili do studie 338 dětí ve věku dva měsíce až sedm let po první atace akutní pyelonefritidy s VUR I. a II. stupně, Pennesi a spol. vyšetřovali 100 dětí ve věku 1–30 měsíců také po první atace akutní pyelonefritidy. Studie byly limitovány značnými metodologickými nedostatky – např. odběrem moči do sběrného sáčku.

Pozitivní vliv profylaxe byl prokázán až ve studii uskutečněné roku 2009 australskou skupinou.<sup>4</sup> Bylo do ní zařazeno 576 dětí, které prodělaly jednu nebo více IMC. Jedna skupina užívala profylaxi kotrimoxazolem, děti ve druhé skupině dostávaly placebo, doba sledování činila 12 měsíců. U 42 % dětí byl diagnostikován VUR, z toho u více než poloviny VUR III. a vyššího stupně. Rekurenci symptomatické IMC mělo 13 % dětí užívajících profylaxi, zatímco ve skupině s placebem byla diagnostikována IMC u 19 % dětí. Na základě těchto výsledků by však 14 dětí muselo užívat profylaxi po dobu jednoho roku, abychom zabránili jedné rekurenci IMC.

Následně byly v roce 2011 publikovány výsledky švédské refluxové studie, která srovnávala podávání antibiotické profylaxe, endoskopické léčby VUR s prostým sledováním pacientů.<sup>5</sup> Zařazeno bylo 203 pacientů (123 dívek) ve věku 1 až < 2 roky s VUR III. a IV. stupně. V této studii podávání antibiotické profylaxe u dívek významně snížilo počet rekurencí IMC

i vznik nového jizvení ledvin. Chlapci z podávání profylaxe neprofitovali.

Velká očekávání provázela americkou studii RIVUR, publikovanou v roce 2014, kam bylo zařazeno 607 dětí (558 dívek) s VUR I.–IV. stupně, 80 % mělo VUR II. a III. stupně.<sup>6</sup> Dvě skupiny pacientů – děti užívající profylaxi a děti bez léčby – byly sledovány po dobu dvou let. Podávání profylaxe sice snížilo riziko rekurence symptomatické či febrilní IMC (snížení o 50 %), nikoliv však riziko vzniku nového jizvení ledvin.

Studie PREDICT prokázala, že incidence první symptomatické IMC byla významně nižší ve skupině dětí užívajících po dobu 24 měsíců antibiotickou profylaxi ve srovnání s dětmi bez léčby. Nicméně dvě třetiny dětí, jež neužívaly antibiotika, neprodělaly během doby sledování symptomatickou IMC. Navíc výskyt febrilní IMC byl v obou skupinách srovnatelný. Dle výsledků studie muselo být sedm pacientů léčeno 24 měsíců antibiotiky, aby se zabránilo vzniku jedné symptomatické IMC. Pozitivní vliv profylaxe byl zaznamenán hlavně v podskupině dívek, obecně u chlapců byl efekt profylaxe hraničně významný, v podskupině chlapců s VUR V. stupně efekt profylaxe prokázán nebyl. Antibiotická léčba nebyla spojena s výskytem nových jizev ledvin či s poklesem GFR, nicméně u dětí léčených antibiotiky byl zaznamenán vyšší výskyt bakterií jiných než *Escherichia coli* i větší míra rezistence na antibiotika. Na rozdíl od předchozích studií, do nichž byli zařazeni pacienti po prodělání IMC, se této studii účastnili jedinci bez IMC v anamnéze, jednalo se o děti s vrozenými anomáliemi uropoetického traktu. Ve studii PREDICT nebyl prokázán vliv podávání antibiotické profylaxe na vznik nového jizvení, což je v souladu se závěry většiny doposud provedených studií. Užívání antibiotické profylaxe signifikantně snížilo vznik rekurence IMC, bylo ale spojeno s vyšším rizikem antibiotiky způsobené rezistence bakteriálních kmenů. Na základě výsledků studie PREDICT tedy není indikována antibiotická profylaxe plošně u dětí s vyšším stupněm VUR vzhledem k omezenému vlivu na rekurenci IMC i absenci vlivu na vznik nového renálního jizvení, které považujeme za zásadní nález asociovaný s chronickým poškozením ledvin.

## LITERATURA

1. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteric reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626–632.
2. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al.; and the IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064–1071.
3. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al.; and the North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteric reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121: e1489–e1494.
4. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al.; and the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748–1759.
5. Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2011;7:594–600.
6. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;370:2367–2376.

# Multidisciplinární vedení chronické refrakterní bolesti u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

van Luijk F, Gansevoort RT, Blokzijl H, et al. Multidisciplinary management of chronic refractory pain in autosomal dominant polycystic kidney disease.

*Nephrol Dial Transplant* 2023;38:618–629.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** analgetika – bolest – denervace ledviny – nefrektomie – polycystóza – radiofrekvenční ablace

Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) mají často akutní nebo chronické bolesti (déle než tři měsíce) způsobené zvětšujícími se cystami v ledvinách a v některých případech i v játrech. Bolesti byly popsány až u 60 % pacientů již v časně fázi onemocnění a mohou negativně ovlivnit kvalitu života těchto pacientů. V krajním případě je nutné i provedení nefrektomie u pacientů se zachovanou renální funkcí.

V této studii je analyzován dlouhodobý efekt multidisciplinárního léčebného protokolu u pacientů s ADPKD s refrakterní chronickou bolestí s cílem co nejdéle zachovat renální funkci. Byli analyzováni pacienti, u nichž déle než tři měsíce byla přítomna bolest převyšující skóre 50 na vizuální škále bolesti (VAS, maximum 100). Dále pacienti vyplnili dotazník fyzického a mentálního zdraví SF-36 (Short Form Health Survey). Do sledování bylo zahrnuto 101 pacientů s ADPKD, průměrný věk  $50 \pm 11$  let, 65,3 % žen, léčených v nefrologickém centru v Groningenu v Nizozemsku. Průměrná glomerulární filtrace u 76,5 % nedialyzovaných pacientů s ADPKD dosahovala  $57 \pm 23$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bolesti břicha, třísel a lumbosakrální oblasti byly připisovány renální etiologii, bolesti v pravém podžebří nebo podél žeber byly považovány za bolesti z cystických jater. Nejdříve byla vyloučena jiná příčina bolesti anamnézou, laboratorním vyšetřením krve a moči a byla provedena magnetická rezonance (MR) břicha. Následovalo dlouhodobé sledování pacientů, průměr sledování byl 4,5 roku (2,5–5,3 roku).

Dle zvolené léčby byli pacienti rozděleni do skupin: 1. bez léčby, 2. medikace – analgetika, tolvaptan, somatostatínové deriváty, fyzioterapie, 3. aspirace obsahu cyst nebo fenestrace cysty, 4. nervová blokáda, 5. chirurgická intervence (nefrektomie, resekce nebo transplanta-

ce jater). Vstupně byla u jednoho pacienta zjištěna jiná etiologie bolesti, 17 pacientů nebylo nakonec dlouhodobě léčeno (bolesti spontánně ustaly nebo pacienti odmítli léčbu), osm pacientů bylo léčeno medikamentózně (pět pacientů bylo léčeno tolvaptanem, analgetika, fyzioterapie), u šesti pacientů byla provedena aspirace obsahu velké cysty nebo následně fenestrace, u 63 pacientů byla provedena sekvenční nervová blokáda a u šesti pacientů se již vstupně muselo přistoupit k chirurgickému řešení bolesti (nefrektomie u již dialyzovaných pacientů). Bolesti jsou způsobeny tlakem na okolní orgány nebo tlakem zvětšujících se cyst na jaterní nebo renální pouzdra, která jsou bohatě inervována. Bolest z tlaku na jaterní pouzdro je zprostředkována přes *plexus coeliacus*, bolest z tlaku na renální pouzdro je zprostředkována především přes aortorenální plexus. V rámci léčebného protokolu byl proveden nejdříve opích *plexus coeliacus* lidokainem, pokud byl bez efektu, bylo zkušeno znecitlivění aortorenálního plexu. V případě efektu byla po návratu bolesti provedena radiofrekvenční ablace daného plexu s dlouhodobým efektem. U 14 pacientů se bolesti zmírnily již po diagnostickém znecitlivění *truncus coeliacus*, u 20 pacientů byla provedena jednorázově radiofrekvenční ablace *plexus coeliacus*, u pěti pacientů byla provedena denervace ledviny. U části pacientů se musela radiofrekvenční ablace opakovat. U čtyř pacientů se po radiofrekvenční ablaci *plexus coeliacus* vyskytla jako nežádoucí účinek krátkodobá ortostatická hypotenze a průjem. Po léčebných opatřeních došlo ke zmírnění bolesti u 76,9 % pacientů, skóre VAS pokleslo z 60/100 na 20/100. Výrazně se snížil počet užívaných opioidních i ostatních analgetik.

U 69 % pacientů přetrvávalo zmírnění bolesti dlouhodobě. Nízké skóre VAS přetrvávalo i po dlouhodobém sledová-



ní; 28,1 % pacientů přestalo analgetika úplně užívat trvale. Došlo ke zlepšení mentálního zdraví pacientů, snížil se počet pacientů s depresivními symptomy. Na konci sledování byla pouze u 13 pacientů nutná chirurgická intervence, 11 nefrektomií (sedm pacientů bylo již na dialýze, jeden pacient měl ledvinu afunkční a tři pacienti byli již vyšetřováni před transplantací ledviny), jedna transplantace jater a jedna parciální resekce jater.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

*Bolest u pacientů s ADPKD může být akutní nebo chronická. Data ze studie TEMPO 3:4 udávají průměrnou incidenci akutní bolesti jako sedm epizod na sto pacientoroků u pacientů neléčených tolvaptanem. Nejčastěji je způsobena infekcí cysty, rupturou cysty, krvácením do cysty nebo se může jednat o kolikovitě bolesti při nefrolitiáze. Chronická bolest trvající déle než čtyři až šest týdnů je u ADPKD přítomna až u 60 % pacientů. Chronické bolesti jsou většinou přítomny u pacientů s ADPKD s obrovskými polycystickými ledvinami a játry a jsou dány tlakem na inervované pouzdro jater a ledvin. Velké orgány způsobují i různé muskuloskeletální bolesti, jež vedou k bolestem v bedrech. U polycystických ledvin bývá bolest v břiše častější než v bedrech, ustupuje většinou vleže. Velká polycystická játra vedou spíše k pocitům plnosti, gastrointestinálním symptomům nebo i bodavým bolestem daným tlakem na ostatní břišní i hrudní orgány.*

*Chronická bolest, často spojená s úzkostmi a depresemi, ovlivňuje negativně kvalitu života pacientů s ADPKD. Vede často k poruchám spánku, omezení fyzické aktivity, ale i k omezení sociálních aktivit. Až třetina pacientů užívá dlouhodobě analgetickou léčbu, nejčastěji přípravky typu metamizolu, paracetamolu, tramadolu, u některých pacientů musíme ale podávat i opioidní analgetika. S výhodou je i současně podávání antidepresiv a antiepileptik, jako je gabapentin, s účinkem na periferní nervové bolesti. U pacientů s jednotlivou velkou cystou je možné zkusit provést aspiraci obsahu cysty, nejčastěji ji provádí rentgenolog a při analgetickém efektu je pak možné domluvit fenestraci cysty s urologem nebo chirurgem při velké cystě na játrech. U pacientů s bolestmi polycystických ledvin působí analgeticky i léčba tolvaptanem.<sup>1</sup> U tří pacientů léčených ve VFN došlo k významnému zmírnění bolesti a k možnosti*

*Závěrem analýzy bylo, že multidisciplinární protokol s využitím sekvenčního zneclitlivění nervových plexů, jež bylo v některých případech následováno radiofrekvenční ablací, je efektivní metodou, která u většiny pacientů s ADPKD s chronickými bolestmi vede k výraznému dlouhodobému snížení intenzity bolesti a umožní oddálení chirurgických invazivních výkonů, jako je nefrektomie nebo transplantace jater.*

*vysazení analgetik. U pacientů s těžkou jaterní polycystózou je možné zkusit podávání derivátů somatostatinu.*

*Přínosem tohoto dlouhodobého sledování pacientů z jednoho nizozemského centra bylo i využití možnosti zneclitlivění truncus coeliacus a eventuálně aortorenálního plexu (renální denervace). Denervace truncus coeliacus jsou již déle využívány k analgetickému efektu u onkologických pacientů. U 14 pacientů s ADPKD došlo po zneclitlivění truncus coeliacus k dlouhodobému zmírnění bolesti (až sedm let) a nebylo nutné přistupovat k radiofrekvenční ablací. U pacientů po akutní bolesti (po krvácení nebo infekci cysty) přetrvávají dlouhodobě bolesti dané trvající excitací viscerálních neuronů, a i krátkodobé zneclitlivění může vést k návratu normálního potenciálu. Dále naopak u části pacientů s ADPKD bylo nutné radiofrekvenční ablací opakovat. Je popsáno, že některé nervy se mohou zotavit po ablací nebo plexus obejít.<sup>2</sup>*

*Renální denervaci bohužel nebylo možné od roku 2016 provádět pro nedostupnost ablačního katétru po negativních výsledcích studie Simplicity. Renální denervaci s částečným analgetickým efektem během sledování podstoupilo pouze pět pacientů, i když by jich bylo indikováno deset. U pacientů s ADPKD proběhly pouze dvě menší studie s renální denervací.<sup>3,4</sup> U obou došlo ke zmírnění bolesti a snížení analgetické léčby.*

*V popsaném sledování byl zdůrazněn multidisciplinární přístup (nefrologa, angiologa, centra bolesti, urologů) k chronickým bolestem u pacientů s ADPKD, jehož cílem je samozřejmě zlepšení kvality života těchto pacientů a oddálení nefrektomie u pacientů se zachovanou funkcí ledvin. Důležitá je především individualizace léčby. Na konci sledování byly nefrektomie provedeny pouze u 11 pacientů na dialýze nebo během vyšetřování na čekací listině.*

## LITERATURA

1. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:210–219.
2. Loukas M, Klaassen Z, Merbs W, et al. A review of the thoracic splanchnic nerves and celiac ganglia. *Clin Anat* 2010;23:512–522.
3. Casteleijn NF, van Gastel MD, Blankestijn PJ, et al. Novel treatment protocol for ameliorating refractory, chronic pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:972–981.
4. De Jager RL, Casteleijn NF, de Beus E, et al. Catheter-based renal denervation as therapy for chronic severe kidney-related pain. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:614–619.



# Rituximab a mepolizumab v léčbě eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou u pacienta trpícího závažným multiorgánovým postižením

MUDr. Zdeněk Lys<sup>1</sup>, MUDr. Jana Vopasková<sup>2</sup>, MUDr. David Homola<sup>3</sup>, prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní a kardiologická klinika LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup> Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

<sup>3</sup> Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Ostrava

**KLÍČOVÁ SLOVA:** akutní poškození ledvin – ANCA asociovaná vaskulitida – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou – imunosupresivní léčba – srdeční selhání

## Kazuistika

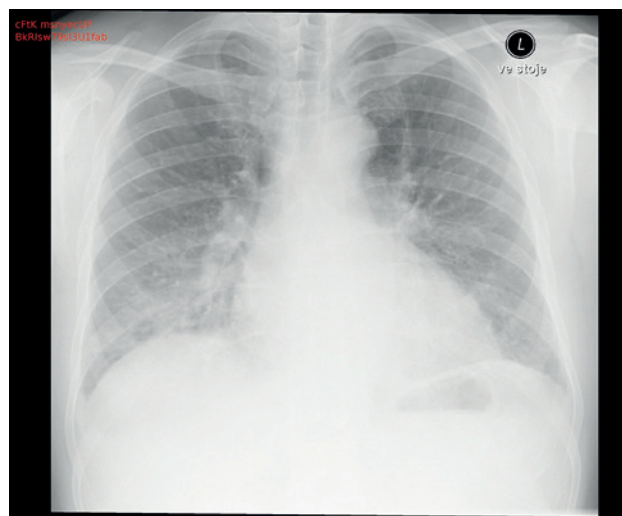
Dvaatřicetiletý pacient s anamnézou rok trvajícího perzistujícího bronchiálního astmatu byl přijat na naše pracoviště pro několik dní progredující dušnost, kašel, akutní poškození ledvin (AKI) a narůstající zánětlivou aktivitu nereagující na antibiotickou terapii.

Pacient byl rok léčen pro asthma bronchiale, v anamnéze udával alergii na penicilin (kožní projevy), jinak bez sledovaných onemocnění, rodinná anamnéza bez pozoruhodností, dlouholetý exkuřák, v medikaci kromě inhalačních kortikoidů a bronchodilancií bez další pravidelné terapie.

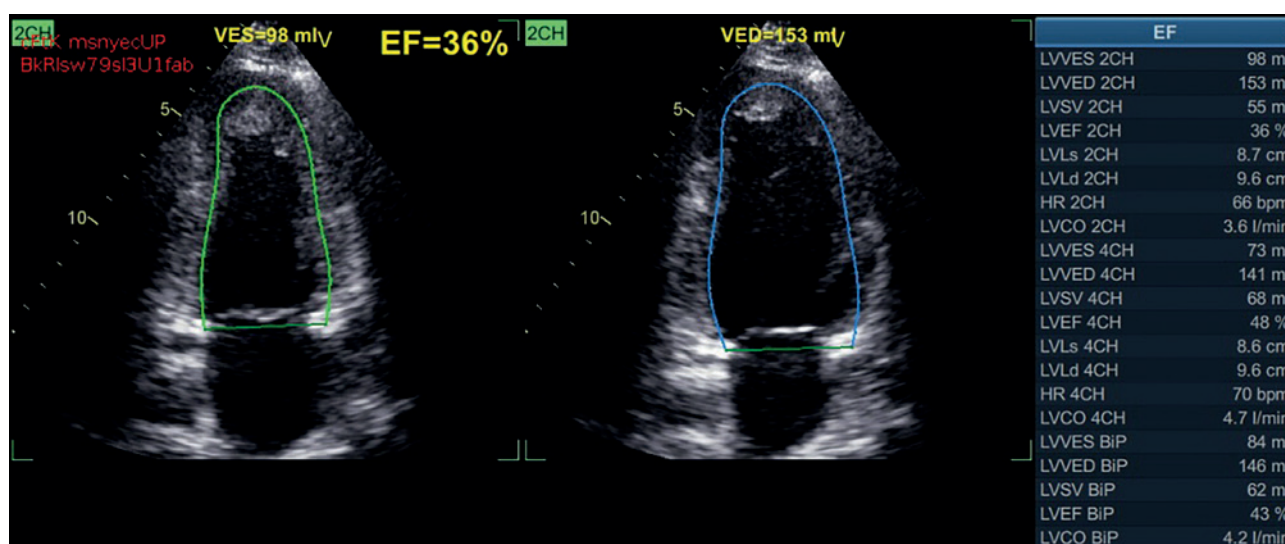
Pacient popisoval nevýrazné, asi dva měsíce trvající, migrující myalgie a občasné přechodné zhoršení dechových obtíží. Týden před hospitalizací se objevil neproduktivní kašel, v úvodu netypické bolesti na hrudi a progredující potíže s dušností. Praktickým lékařem byla nasazena empiricky antibiotika (cefprozil) a po několika dnech pro progresi obtíží bylo doplněno laboratorní vyšetření krve s nálezem elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) 57 mg/l, leukocytózy 23 tisíc, kreatininu 155  $\mu\text{mol/l}$  a s výsledky byl pacient odeslán na plicní kliniku Fakultní nemocnice Ostrava k došetření a léčbě. Vstupně byl doplněn rentgenový snímek plic s nálezem pneumonických změn vpravo (obr. 1), byla vyloučena virová infekce včetně covidu-19 a následující den, kdy došlo k progresi stavu klinicky (dušnost až ortopnoe, potřeba oxygenoterapie s nízkým průtokem) i laboratorně (CRP 116 mg/l, kreatinin 191  $\mu\text{mol/l}$ , leukocytóza 25 tisíc s 52,8 % eozinofilů, abso-

lutně  $13,2 \times 109/\text{l}$ ) byl pacient přeložen na interní jednotku intenzivní péče (JIP).

Diagnosticky s ohledem na podezření na eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA) jsme doplnili výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography, HRCT) plic a hlavy (viditelné oboustranné pneumonické infiltrativní změny, pansinusitida, malé pleurální i perikardiální výpotky), echokardiografii (dysfunkce levé komory s ejekční frakcí levé komory



OBŘ. 1 Pravostranné pneumonické změny, dilatace srdečního snímku při přijetí



OBR. 2 Echokardiografie při časně kontrole se zlepšením EF LK (36 % 2CH – two-chamber, 43 % při biplanárním měření)

EF LK – ejekční frakce levé komory.

[EF LK] 35 % a suspektním trombem v hrotu levé komory) a imunologické vyšetření, které bylo negativní (anti-PR3/proteináza 3, anti-MPO/myeloperoxidáza, anti-GBM / protilátky proti glomerulární bazální membráně). Hodnoty komplementu byly normální, signifikantně zvýšené byly sérové koncentrace protilátek imunoglobulinu E (IgE) (701 kU/l, norma v laboratoři do 158 kU/l). V dalších dnech s ohledem na echokardiografický náález a vysoké hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) převyšující 35 tisíc ng/l byla doplněna magnetická rezonance (MR) srdce s potvrzením trombu v levé komoře a nálezem pankarditidy, s odstupem provedená koronarografie byla negativní. Den po přijetí na JIP dosáhla hodnota kreatininu 263  $\mu\text{mol/l}$ , poměr albumin/kreatinin (ACR) v moči 22,8 g/mol, byla zaznamenána mikroskopická hematurie a nečetné hyalinní válce.

S ohledem na vysoce pravděpodobnou EGPA, prognosticky závažné multiorganové postižení včetně srdečního selhávání a AKI (skóre FFS [Five Factor Score] 2) a také rychlou progresi stavu v posledních dnech a hodinách jsme terapii zahájili již v den přijetí na interní JIP (pátek 19. 8. 2022). V rámci indukční terapie jsme podali 1 000 mg metylprednisolonu (celkem po dobu tří dnů) a rituximab v dávce 375  $\text{mg/m}^2$ , celkově pak ve čtyřech dávkách v týdenních intervalech. Klinicky byl pacient již následující den (sobota 20. 8. 2022) výrazně subjektivně i objektivně zlepšen, bez potřeby oxygenoterapie, normotenzní. Laboratorně došlo po 48 hodinách od zahájení terapie k normalizaci počtu leukocytů, eozinofily již byly nulové, hodnoty CRP se normalizovaly po pěti dnech od přijetí a při propuštění po deseti dnech hospitalizace byla hodnota kreatininu 182  $\mu\text{mol/l}$  (nejvyšší hodnota 263  $\mu\text{mol/l}$  druhý den hospitalizace), přetrvává mikroskopická hematurie a albuminurie (ACR 57,4 g/mol), při kontrolní echokardiografii provedené při propuštění bylo již pozorováno zlepšení ejekční frakce

levé komory z 35 % na 43 % (obr. 2). Biopsii ledviny jsme neprovedli v den přijetí (pátek, ortopnoe), ale až v pondělí 22. 8. 2022, vzorek byl malý, prokázal však nekrotizující vasculitidu s jedním srpkem (1/4), eozinofilní materiál v tubulech, jinak eozinofilní infiltráty zachyceny nebyly (v době biopsie již byly nulové eozinofily v krvi po indukční imunopresi). V imunofluorescenci glomerulus nebyl zastižěn.

Léčebně jsme kromě indukční terapie kortikoidy (dávky dle doporučení KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] 2021) a rituximabem v „lymfomovém“ protokolu (4 $\times$  375  $\text{mg/m}^2$  po týdnu) postupně eskalovali terapii srdečního selhávání (sakubitril/valsartan, dapagliflozin, metoprolol, spironolakton, furosemid) a pro trombus v levé komoře jsme nastavili antikoagulační terapii warfarinem. Další průběh již byl klinicky i laboratorně příznivý. Subjektivně byl pacient bez potíží, systolická dysfunkce levé komory se normalizovala po třech měsících terapie, přetrvávala diastolická dysfunkce I. stupně, funkce ledvin se během týdnů postupně zlepšila a přetrvávala na úrovni chronického onemocnění ledvin (CKD) stadia G2–3a (kreatinin 125–141  $\mu\text{mol/l}$ , odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 0,94–1,05  $\text{ml/s/1,73 m}^2$ ), mikroskopická hematurie nebyla přítomna, ACR 5,4 g/mol, ANCA protilátky (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) nebyly pozitivní ani při průběžných vyšetřeních (imunofluorescenčně ani enzymatickou metodou).

Po šesti měsících od stanovení diagnózy onemocnění přetrvávala remise onemocnění a kompletní deplece CD19 lymfocytů. Po domluvě s pneumology jsme po schválení žádosti pojišťovnou přešli na udržovací imunopresivní terapii mepolizumabem (monoklonální protilátka proti interleukinu 5). Léčba probíhá subkutánní aplikací 300 mg mepolizumabu každé čtyři týdny a je tolerována dobře. Pokračuje léčba prednisonem v dávce 5 mg, z další medikace pokračujeme v podávání maximálních dávek kombinace

sakubitril/valsartan, dapagliflozinu, metoprololu a atorvastatinu, warfarinu zvykle, inhalační léčbou astmatu a anti-biotickou profylaxí, diuretika byla vysazena.

Po 12 měsících léčby je pacient subjektivně bez potíží, normotenzní, terapii toleruje dobře, z komplikací se vyskytla pouze jedenkrát slizniční mykotická infekce, funkce

ledvin stagnuje s eGFR kolem 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (poslední eGFR 1,13 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin v séru 121 μmol/l), ACR je 5,4 g/mol a mikroskopická hematurie není přítomna. Dysfunkce levé komory se upravila (EF LK 55 %), kontrolní magnetická rezonance srdce neprokázala aktivitu onemocnění a poslední hodnota NT-proBNP je 424 ng/l.

## KOMENTÁŘ

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (dříve nazývána syndrom Churgův–Straussův) je vzácné onemocnění s udávanou incidencí 0,5–4,2 případů na milion obyvatel, jež patří mezi vaskulitidy malých cév, spolu s GPA (granulomatóza s polyangiitidou) a mikroskopickou polyangiitidou ji řadíme mezi ANCA asociované vaskulitidy.<sup>1</sup> Prevalence je obdobná u žen i mužů a průměrný věk při stanovení diagnózy choroby je 50 let.<sup>2</sup>

Diagnózu zvažujeme především u pacientů s bronchiálním astmatem, rinosinusitidou, významnou eozinofilií v periferní krvi a případně s postižením dalších orgánů (srdce, ledviny, kůže, zažívací trakt, periferní a centrální nervový systém). S ohledem na absenci jednoznačných diagnostických kritérií u tohoto onemocnění s velmi heterogenní klinickou prezentací je diagnóza stanovena po komplexním, často multioborovém zhodnocení všech klinických, laboratorních a případně i histologických nálezů. Dostupná kritéria American College of Rheumatology (ACR, 1990) / European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR, 2022) jsou určena především ke klasifikaci onemocnění a stanovují specifitu a senzitivitu pro jednotlivé typy vaskulitidy. Skóre FFS z roku 1996 je používáno při stanovení diagnózy ke zhodnocení rizika úmrtí a zohledňuje hlavní nepříznivé faktory (AKI s koncentrací kreatininu v séru 140 μmol/l a více, proteinurie nad 1 g/den, kardiomyopatie, postižení zažívacího traktu a postižení centrálního nervového systému). I přes aktualizaci kritérií v roce 2011 se zohledněním vyššího věku (nad 65 let) a postižením horních cest dýchacích (ear-nose-throat symptoms, ENT) jako nepříznivých známek jsou ve studiích používána především původní kritéria.<sup>3</sup> Ve studiích i běžné praxi používané Birminghamské skóre (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) je užíváno i u pacientů s EGPA.

ANCA protilátky jsou přítomny u 30–40 % pacientů, ve většině případů se jedná o protilátky proti myeloperoxidáze (MPO).<sup>4</sup> ANCA negativní pacienti mají častěji kardiovaskulární postižení, což se zdá být hlavní příčinou jejich horší prognózy při porovnání s ANCA pozitivními pacienty. Pacienti s renálním postižením jsou téměř vždy ANCA pozitivní. V popisované kazuistice je však u pacienta raritní ANCA negativita přes zjevnou nekrotizující glomerulonefritidu, a to i při opakovaném testování. Pacienti s protilátkami proti proteináze 3 mají častěji plicní infiltráty a kožní projevy, méně často pak astma a eozinofilii. Genetické studie ukázaly odlišnosti u ANCA

pozitivních a negativních pacientů s možným budoucím dopadem na volbu optimální léčby dle typu nalezených mutací.

Léčba ANCA asociovaných vaskulitid včetně EGPA je popsána v doporučeních KDIGO z roku 2021 nebo nověji v doporučeních EULAR z roku 2022 a poznatky pro praxi je možno/nutno čerpat i z výsledků publikovaných výzkumů po zhodnocení jejich relevance.<sup>5,6</sup> Od roku 2018 funguje evropská skupina pro studium EGPA a s její podporou byla skupinou expertů nedávno (květen 2023) publikována v Nature Reviews Rheumatology doporučení a stanoviska zohledňující aktuální poznatky.<sup>2</sup> Pro zhodnocení léčby je zásadní závažnost stavu a orgánové postižení.

Základem indukční terapie je vždy kortikoterapie (pulsní léčba s přechodem na perorální terapii) a u pacientů se závažným postižením (skóre FFS 1 více) pak terapie cyklofosfamidem, který je upřednostněn z důvodu dostupnosti dat podporujících tuto léčbu u pacientů s EGPA. Optimální délka léčby není jasná, ale pulsni léčbu cyklofosfamidem je obecně doporučeno podávat delší dobu než u jiných ANCA vaskulitid, minimálně šest měsíců, při pomalejším dosažení remise až 12 měsíců, a to z důvodu vyšší frekvence relapsů. Léčba rituximabem se zdá stejně efektivní pro dosažení remise, a to jak u pacientů ANCA pozitivních, tak i negativních. Mepolizumab (anti-IL-5 monoklonální protilátka) byl efektivní v indukci relabujících nebo refrakterních lehkých forem onemocnění (studie MIRRA), a to opět u ANCA pozitivních i negativních pacientů.

Pro udržovací léčbu máme dle zmíněných recentních doporučení k výběru rituximab, mepolizumab nebo antirevmatické léky modifikující chorobu (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), azathioprin zde uváděn není. Pro pacienty se závažným onemocněním je doporučen rituximab (500 mg každých šest měsíců), ke zvažení je i mepolizumab. S ohledem na absenci silných dat ze studií jsou v běžné praxi používány i DMARD.

V popisované kazuistice jsou přítomny jak typické rysy onemocnění (astma, pansinusitida, eozinofilie, postižení srdce a ledvin), tak i atypické projevy, jako je ANCA negativita při přítomném renálním postižení. Léčba s použitím rituximabu v indukci u mladého pacienta ve fertilním věku vedla k rychlé remisi včetně úpravy orgánových funkcí, především pak ke zmírnění vstupně závažné dysfunkce levé komory a započatá terapie mepolizumabem má dobrou toleranci i efektivitu.

## LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:378–393.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine* 2011;90:19–27.
4. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii84–iii94.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1–S276.
6. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 Mar 16;ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print.



# Pacient s kryptosporidiózou po transplantaci ledviny

MUDr. Kristýna Němcová<sup>1</sup>, MUDr. Marek Novotný<sup>1</sup>, MUDr. Luděk Voska<sup>2</sup>, MUDr. Petr Smejkal<sup>3</sup>,  
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

<sup>2</sup> Pracoviště klinické a transplantační patologie TC IKEM, Praha

<sup>3</sup> Oddělení hygieny a epidemiologie TC IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** *Cryptosporidium parvum* – imunosuprese – infekce – parazit – průjmy – transplantace

## Kazuistika

V našem sdělení popisujeme případ 33letého pacienta, který podstoupil v červnu roku 2023 první transplantaci ledviny od kadaverózního dárce.

Anamnesticky pacient v dětství trpěl na opakované záněty močových cest a byl dlouhodobě sledován pro nález bílkoviny v moči. Pro progresi renální dysfunkce podstupuje ve 28 letech biopsii ledvin s nálezem blíže nespécifikované chronické glomerulonefritidy s pokročilými chronickými změnami. Po přechodném terapeutickém pokusu s kortikoidy bylo v roce 2021 zahájeno dialyzační léčení. Pacient byl následně zařazen na čekací listinu k transplantaci ledviny, která byla provedena od marginálního dárce v červnu 2023. Indukční terapie byla zvolena s antilymfocytárním globulinem, dále v trojkombinaci takrolimus, mykofenolát mofetil, prednison. Z chirurgického hlediska byl operační výkon nekomplikovaný. Po výkonu byl zaznamenán okamžitý, ale pozvolný rozvoj funkce štěpu. Po kontrolní biopsii s nálezem regenerující akutní tubulární nekrózy (ATN) byl pacient 18. pooperační den propuštěn do domácí péče s koncentrací kreatininu v séru 270  $\mu\text{mol/l}$ .

Komplikací v průběhu druhého měsíce po transplantaci byl významný nárůst replikace polyoma BK viru na  $5 \times 10^5$  kopií. Proto byla indikována biopsie štěpu, která prokázala závažnou BK nefropatii s ložiskovou zánětlivou destrukcí tubulointersticia (PVN class 2). I přes změnu udržovací imunosupresivní terapie na cyklosporin A a redukci dávky mykofenolátu nedošlo k redukci replikace BK viru, funkce štěpu transplantované ledviny byla nadále omezená (Cr 330  $\mu\text{mol/l}$ ). Proto byl po dvou měsících od transplantace z terapie vysazen mykofenolát a za hospitalizace jsme podali intravenózní imunoglobuliny.

Po dvou dnech hospitalizace došlo u pacienta k rozvoji průjemového onemocnění doprovázeného i významným horním dyspeptickým syndromem. Nativní snímek břicha prokázal četné hladinky nedilatovaných střevních kliček, sonograficky bylo popsáno prosáknutí stěny sigmoidea a dilatace *colon ascendens*. Byla zahájena rehydratační a symptomatická terapie, odebrány kultivace. Se vzestupem hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) zahajujeme empiricky antibiotickou (ATB) terapii v kombinaci ciprofloxacin a metronidazol. V dalším průběhu ale stav progredoval, sonograficky byl nález stacionární, i akutně provedené vyšetření výpočetní tomografií (CT) břicha však bylo s negativním nálezem.

Rozvinuly se febrilie a hodnota CRP dosahovala 130 mg/l. Vzhledem k horšícímu se klinickému obrazu pacienta léčeného kombinací již intravenózně podávaných ATB eskalujeme antibiotickou terapii na meropenem, a spíše z rozpaků jsme tak podali i ganciklovir.

Při opakování vyšetření stolice jsme ověřili přítomnost *Clostridium difficile* a podali fidaxomicin, který ovšem neměl žádný větší efekt.

Proto jsme doplnili endoskopická vyšetření. Gastroskopie byla mimo malý erytém těla žaludku s normálním nálezem. Kolonoskopie vyloučila pablánovou kolitidu, byly popsány nespecifické zánětlivé změny tračníku a odebrány četné etážové biopsie.

Vylučovali jsme tak postupně možné příčiny průjmů u pacienta po transplantaci ledviny (**tab. 1**). Z neinfekčních příčin jsou nejčastějšími nežádoucí účinky léčiv, zejména mykofenolátu, ten byl v případě našeho pacienta pro nález BK nefropatie redukován a vysazen.

Z infekčních příčin průjmů jsme potenciální virová agens testovali s negativním výsledkem, cytomegalovirus byl opakovaně vyloučen.



TAB. 1 Příčiny průjmů u pacientů po transplantaci ledviny

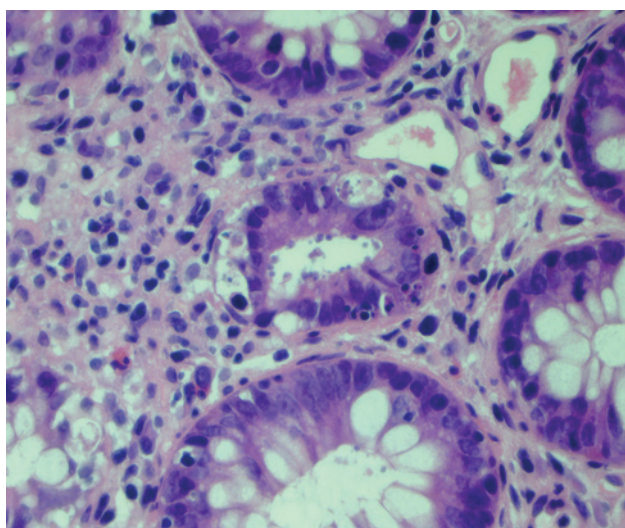
Etiologie	Agens	Výsledek	Datum	Poznámka
Neinfekční	Nežádoucí účinky léčiv (MMF,...)	–		MMF vysazen
Virová	Noroviry	Neg.	5. 9.	
	Rotaviry	Neg.	5. 9.	
	Adenoviry	Neg.	5. 9.	
	CMV	Neg.	4. 9.	CMV mismatch, zajištěn VGCV i.v.
Bakteriální	Enteroinvazivní bakterie	Neg.	5. 9.	Kolonizace <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+
	<i>Clostridium difficile</i>	Neg.	4. 9.	
		Poz.	10. 9.	CDI antigen + toxin
Parazitární	<i>Cryptosporidium</i>	Poz.	15. 9.	
	<i>Giardia</i>	Neg.	15. 9.	

CMV – cytomegalovirus; ESBL – beta-laktamázy širokého spektra; MMF – mykofenolát mofetil; VGCV – valganciclovir.

Screeningem bakteriálních agens jsme zjistili střevní kolonizaci *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (beta-laktamázy širokého spektra) nevyžadující ATB terapii. Clostridia vyšla při opakování testu pozitivní, nevysvětlila vzhledem k pokračování průjmů přes více než týden trvající specifickou terapii všechny pacientovy obtíže.

Možnou další, neobvyklou příčinou je parazitární etiologie průjmů. Z diagnostických rozpaků jsme tak odeslali stolici na parazitologické vyšetření – s překvapivým pozitivním nálezem kryptosporidií. Kryptosporidia byla rovněž identifikována při histopatologickém vyšetření z odebraných biopsických vzorků při kolonoskopickém vyšetření (obr. 1).

Při pátrání po možném rizikovém zdroji infekce jsme zjistili, že v týdnu před nástupem k hospitalizaci pacient konzumoval kukuřici z nedalekého pole u místa bydliště. Ta byla pravděpodobně kontaminována infekčními oocystami.



OBR. 1 Kryptosporidia ve střevní žláze – řez střevní kryptou, uvnitř lumen viditelné kryptosporidie (H&E, 600×)

Léčebný postup jsme diskutovali s infektologem; nitazoxanid, lék volby na kryptosporidiózu ve Spojených státech amerických, není v České republice dostupný. Zkušenosti v Evropě jsou s podáním makrolidových ATB, a proto jsme podali azitromycin. Efekt terapie na ústup průjmů byl promptní, a tak jsme podávání přípravku mohli ukončit po třech dnech.

Další komplikací byly bolesti v epigastriu doprovázené elevací hodnot jaterních testů a amyláz. Ultrazvuk prokázal objemný žlučník a sludge. Endosonografie ozřejmila štíhlý choledochus bez lithiázy a rovněž objemný žlučník s hustým obsahem. Vzhledem k následné úpravě klinického stavu situaci uzavíráme jako pravděpodobný průchod konkrementu.

V diferenciální diagnostice jsme zvažovali komplikace kryptosporidiové infekce u imunosuprimovaných pacientů, kdy žlučník a žlučové cesty mohou být potenciálním rezervoárem parazita. Rychlá úprava klinického stavu toho času ale nesvědčila pro perzistující aktivitu onemocnění.

### Kryptosporidióza

Kryptosporidióza je parazitární onemocnění způsobené prvokem o velikosti asi 5 µm, u člověka druhy *Cryptosporidium parvum* či *C. hominis* (dříve genotyp I a II).

*Cryptosporidium* je obligátně intracelulární, extracytoplazmatický parazit obratlovců (tj. je obklopen membránou hostitelské buňky, ale není přítomen přímo v cytoplazmě). U člověka se jedná o enterální patogen způsobující nejčastěji gastrointestinální onemocnění – kryptosporidiózu.<sup>1</sup>

Zdrojem je nejčastěji prostředí kontaminované oocystami – například voda, potrava. Je možný i mezilidský přenos mezi členy domácnosti, pečovateli (například v afrických zemích je dokonce častější než ten zoonotický), včetně sexuálního. Popisován je rovněž respirační přenos, ale není zcela objasněn, existuje evidence přítomnosti kryptosporidií i ve sputu některých infikovaných jedinců.

Onemocnění je velmi infekční – infekční dávka v řádu desítek oocyst stačí k nákaze. Následně infikovaný jedi-

nec vylučuje miliony infekčních oocyst. Kryptosporidie jsou velmi rezistentní (chlor, jod) a v prostředí přežijí měsíce.

Incidence není přesně známa, 3–5/100 000 u dospělých, u dětí až 9/100 000 (u dětí v rozvojových zemích je pravděpodobně po rotavirech druhou nejčastější příčinou infekčních průjmů a rizikovým faktorem zvýšené mortality). Většina případů pravděpodobně není hlášena, a incidence se tak odhaduje až 80× vyšší.

Epidemie jsou nejčastěji asociovány s kontaminovanými vodními zdroji, rekreačními vodními zařízeními (rybníky, bazény, jezera). Ohniska jsou také spojena s farmami či mohou vznikat cestovatelské clustery. Největší epidemie dosud byla zaznamenána v Milwaukee v roce 1993, kdy se z kontaminované vody nakazilo přes 400 tisíc lidí.

Patogeneze průjmu je dána přímým poškozením epitelu parazitem, nepřímo pak poškozením při aktivaci zánetlivé odpovědi. Důsledkem je vznik sekrečního průjmu s malabsorpcí. V imunitní odpovědi je klíčová produkce interferonu gama (IFN $\gamma$ ) s následnou aktivací adaptivní, zejména T buněčné imunity. Zásadní roli T buněk podporuje i velmi těžký průběh onemocnění u pacientů s AIDS, u nichž dochází k výraznému zlepšení až ústupu symptomů po efektu antiretrovirální terapie s nárůstem počtu CD4+ lymfocytů.<sup>2</sup> Analogicky pak pomyslné zotavení imunitního systému u pacientů po transplantaci umožňuje redukce imunosupresivní terapie.

Inkubační doba je dva dny až dva týdny. Onemocnění je v běžné populaci popisováno jako „self-limiting“, do jednoho až dvou týdnů i bez terapie ustupuje, ale exkrece oocyst může pokračovat i po ústupu obtíží. U imunokompromitovaných může probíhat i jako závažné, chronické onemocnění s četnými komplikacemi. Většinu těchto poznatků o závažném průběhu onemocnění máme od pacientů s HIV/AIDS (human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome).

I u pacientů po transplantaci orgánů může kryptosporidiová infekce proběhnout zcela bez příznaků, dle dostupné argentinské studie byla při vyšetření stolice asymptomatických pacientů po transplantaci ledviny zjištěna poměrně vysoká prevalence oocyst i v jejich vzorcích.<sup>3</sup>

Při jasných klinických projevech se pak pacienti po transplantaci prezentují typicky jako náš pacient profuzními vodnatými průjmy s nauzeou a zvracením, bolestmi břicha, febriliemi. Mohou se přidat i další symptomy jako bolesti hlavy, nechutenství či flu-like příznaky.<sup>2</sup>

Komplikací onemocnění může být dehydratace a malnutrice, u dětí neprospívání. Kombinací dehydratace s hypotenzí, někdy s přispěním toxicity kalcineurinových inhibitorů, dochází k rozvoji akutního poškození ledvin (AKI).<sup>2,6</sup>

U imunosuprimovaných pacientů bylo popsáno i postižení biliárního traktu, rozvoj hepatitidy, pankreatitidy a dále také, že žlučové cesty mohou být pomyslným rezervoárem kryptosporidií a příčinou relapsu tohoto onemocnění.<sup>4</sup> Někteří pacienti tak mohou dospět i k cholel cystektomii.

Diseminovaná forma kryptosporidie nikdy popsána nebyla. Z dlouhodobých následků patří mezi nejčastější syndrom dráždivého tračníku, únava, cefalea, bolesti očí či kloubů.

K diagnostice můžeme použít nejobvyklejší vzorek stolice, organismy ale mohou být přítomny i ve sputu, v duodenálním aspirátu, žlučových sekretech či ve vzorku postižené střešní sliznice. Nejtradičtější z diagnostických metod je mikroskopické vyšetření stolice, diagnóza tkví v detekci typických oocyst, používáno je modifikované barvení dle Zeiehla–Neelsena. Další možností jsou imunofluorescenční metody či vyšetření primární řetězovou reakcí (PCR), výhodou PCR je schopnost rozlišit i jednotlivé genotypy. Stanovení diagnózy je možné i na základě histopatologického vyšetření postižené části střeva (**obr. 1**).

K obecným přístupům terapie patří rehydratace, korekce vnitřního prostředí, dieta.

Logickým krokem je změna či redukce imunosupresivní terapie. Samotný imunosupresivní režim hraje také svou roli, dle některých studií s vyšším rizikem pro pacienty léčené takrolimem oproti léčbě cyklosporinem.<sup>5</sup> Mykofenolát, na jedné straně jako častá neinfekční příčina průjmů, se svým inhibičním mechanismem na metabolismus folátů naopak vykazuje i antiparazitickou aktivitu.<sup>6</sup> Je zřejmé rozdíly mezi pacienty po transplantacích a pacienty s HIV, pro které je klíčová role antiretrovirální terapie.

Nitazoxanid je jediným přípravkem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu tohoto onemocnění.<sup>7</sup> Nemá významné lékové interakce a není nutná redukce dávek u pacientů s renálním či jaterním selháním, dle randomizovaných klinických studií u imunokompetentních zkracuje délku trvání průjmů a snižuje množství vylučovaných oocyst.

Další možností jsou makrolidy, rovněž zkracují dobu trvání symptomů a eradikují oocysty.

Dále je zvažován paromomycin – doporučený pouze do kombinace s předchozími přípravky – či rifamyciny, jejichž efekt byl doložen u pacientů s HIV v rámci chemoprophylaxe *Mycobacterium avium*.<sup>8</sup>

Popsaný případ je dle našich zkušeností v poslední dekádě ojedinělým záchytem symptomatické kryptosporidie, což vysvětluje i určité diagnostické zdržení, možná spojené i se souběžným nálezem častého původce závažných průjmů, tj. *Clostridium difficile*. Je tedy vhodné v případech nevysvětlené příčiny průjmů, nejen u pacientů po transplantacích, pomyslet i na parazitární etiologii a při nejasnostech odeslat stolicí i na parazitologické vyšetření.

K dispozici máme zkušenosti od HIV pozitivních pacientů, popis průběhu, terapie a komplikací je často extrapolován z této specifické populace, ale ani zde nejsou k dispozici randomizované studie s větším počtem pacientů.<sup>9</sup>

U pacientů po transplantacích tvoří literární evidenci obvykle kazuistiky nebo série kazuistik často z endemických oblastí s celkově vysokou prevalencí onemocnění a také z pediatrické populace.<sup>5,6</sup> Evidence z Evropy u do-

spělých není příliš bohatá. V nedávné francouzské studii bylo *Cryptosporidium* a *Microsporidium* identifikováno u 10 ze 73 vyšetřených symptomatických pacientů po transplantaci ledviny nebo ledviny a pankreatu s průjmy.<sup>10</sup> Retrospektivní databázová analýza hlášených případů kryptosporidiózy byla provedena ve Francii u pacientů po transplantacích mezi lety 2006–2010 (TRANSCRYPT-

TO).<sup>11</sup> Za čtyři roky bylo uváděno celkem 47 případů onemocnění. Většina pacientů byla léčena nitazoxanidem, druhým nejčastěji používaným lékem byl azitromycin. V našem případě byla empirická terapie tímto u nás dostupným lékem také účinná.

Je ke zvážení, zda by *Cryptosporidium* mělo být součástí screeningového panelu enterálních patogenů.

#### LITERATURA

- Gerace E, Lo Presti VDM, Biondo C. Cryptosporidium Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Differential Diagnosis. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2019;9:119–123.
- Florescu DF, Sandkovsky U. Cryptosporidium infection in solid organ transplantation. *World J Transplant* 2016;6:460–471.
- Roncoroni AJ, Gomez MA, Mera J, et al. Cryptosporidium infection in renal transplant patients. *J Infect Dis* 1989;160:559.
- Abdo A, Klassen J, Urbanski S, et al. Reversible sclerosing cholangitis secondary to cryptosporidiosis in a renal transplant patient. *J Hepatol* 2003;38:688–691.
- Bhadoria D, Goel A, Kaul A, et al. Cryptosporidium infection after renal transplantation in an endemic area. *Transpl Infect Dis* 2015;17:48–55.
- Krause I, Amir J, Cleper R, et al. Cryptosporidiosis in children following solid organ transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1135–1138.
- Schneider A, Wendt S, Lübbert C, Trawinski H. Current pharmacotherapy of cryptosporidiosis: an update of the state-of-the-art. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:2337–2342.
- Fichtenbaum CJ, Zackin R, Feinberg J, et al.; AIDS Clinical Trials Group New Works Concept Sheet Team 064. Rifabutin but not clarithromycin prevents cryptosporidiosis in persons with advanced HIV infection. *AIDS* 2000;14:2889–2893.
- Diptyanusa A, Sari IP. Treatment of human intestinal cryptosporidiosis: A review of published clinical trials. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2021;17:128–138.
- Deltombe C, Lefebvre M, Morio F, et al. Cryptosporidiosis and microsporidiosis as causes of diarrhea in kidney and/or pancreas transplant recipients. *Med Mal Infect* 2020;50:407–413.
- Lanternier F, Amazzough K, Favenec L, et al.; ANOFEL Cryptosporidium National Network and Transplant Cryptosporidium Study Group. Cryptosporidium spp. Infection in Solid Organ Transplantation: The Nationwide “TRANSCRYPTO” Study. *Transplantation* 2017;101:826–830.

# Forxiga prokázala snížení celkové mortality u pacientů s CKD<sup>1</sup>

  
**forxiga**  
(dapagliflozin)

**31 %  
RRR  
(2,1 % ARR)**

sekundární cíl<sup>\*</sup>  
**snížení  
celkové mortality**  
vs placebo + SoC  
HR 0,69 (95% CI; 0,53-0,88)  
p = 0,004

**ZVOLTE  
forxiga®**

\* DAPA-CKD: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x10mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> a poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR)  $\geq 200$  až  $\leq 5000$  mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primárním koncovým ukazatelem studie byl souhrn  $\geq 50\%$  setrvalé snížení eGFR, onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESKD) a renální nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly složený, renální ukazatel ( $\geq 50\%$  setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí), složený ukazatel pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního, složeného cíle oproti placebu o 39 % [HR 0,61 (95% CI; 0,51 - 0,72, p < 0,00000028)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

SGLT2i - inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru, CKD - chronické onemocnění ledvin, RRR - relativní redukce rizika, ARR - absolutní redukce rizika, SoC - standardní terapie, HR - hazard ratio, CI - konfidenční interval, eGFR - odhadovaná míra glomerulární filtrace.

Reference: 1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.

## Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum propandiolum monohydrát odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. Chronické onemocnění ledvin (CKD) - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změnili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. \*Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti ( $\geq 65$  let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémie byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrť, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 19. 5. 2023.

\*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19052023API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-4842 | Datum přípravy: 8/2023

**AstraZeneca Czech Republic s.r.o.**

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz)

**AstraZeneca** 



# 2024<sup>pf</sup>



Krásné prožití vánočních svátků  
a vše nejlepší do roku  
2024 přeje



MEDICAL  
TRIBUNE CZ