

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XXII | březen 2024

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

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

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 5** Současné možnosti desenzibilizace u nemocných s dárkovsky specifickými protilátkami

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

NÁZOR HOSTA

- 8** Dysfunkce arteriovenózní fistule a její včasné řešení prodlužuje životnost fistule

MUDr. Jana Lachmanová

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 14** Blokáda APRIL jako další nová možnost léčby IgA nefropatie?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

- 17** Duální endotelinový antagonist aprocitentan pro rezistentní hypertenzi (PRECISION): multicentrická, zaslepená, randomizovaná studie s paralelními skupinami fáze 3

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

- 21** Inhibitor aldosteronsyntázy BI 690517 potencuje u chronického onemocnění ledvin antiproteinurický účinek empagliflozinu

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

- 24** Lze u pacientů se systémovým lupus erythematoses bezpečně vysadit udržovací terapii mykofenolát-mofetilem?

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

- 26** Kombinace genotypu a délky polycystické ledviny vztažené na výšku z ultrazvuku predikuje rychlou progresi autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

- 29** Vliv vysazení inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu v porovnání s blokátorem angiotenzinových receptorů (studie STOP ACEi) u pacientů s pokročilým a progresivním chronickým onemocněním ledvin

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

- 33** Sevelamer v predialýze může snižovat mortalitu, avšak my tuto možnost našim pacientům neposkytujeme

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

- 36** Plicní embolie jako první příznak nefrotického syndromu – kazuistika

MUDr. Mariana Pšeničková, MUDr. Mirko Kadlec

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

ČK Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



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



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

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

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2024 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.

ROZŠÍŘTE JEJICH SVĚT



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

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

ULTOMIRIS® 100 mg/ml* je vylepšená léková forma přípravku ULTOMIRIS®, která vašim pacientům s aHUS zkrátí čas na podání infuze†, ¹

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

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

† Ve srovnání s přípravou a podáváním ULTOMIRIS® 10 mg/ml (ULTOMIRIS® 300 mg/30 ml) zkracuje ULTOMIRIS® 100 mg/ml (ULTOMIRIS® 300 mg/3 ml) dobu každého podání infuze s udržovací dávkou o více než 60 minut.

1. ULTOMIRIS® (ravulizumab). Souhrnná informace o přípravku, datum poslední revize textu: 07/2023.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ULTOMIRIS®

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

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

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

Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje ravulizumabum 1 100 mg (100 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje ravulizumabum 300 mg (10 mg/ml). **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následné udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. Zvláštní populace: Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitým u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. Způsob podání: Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 μ m filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevyřešenou infekcí *Neisseria meningitidis* v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti *Neisseria meningitidis*, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepsy. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě

vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněním zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardio-vaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, průjem, pyrexie, nevolnost, artralgie, únava, bolest zad a bolest břicha. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů v klinických hodnoceních jsou meningokoková infekce a meningokoková sepe. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, průjem, nevolnost, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, hypersenzitivita, závrať, zvracení, dyspepsie, urtikárie, vyrážka, pruritus, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): meningokoková infekce, gonokoková infekce, anafylaktická reakce. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha a nazofaryngitida, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie (více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Datum první registrace: 2. července 2019.

Datum poslední revize textu: 13. července 2023.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111.

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

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

Současné možnosti desenzibilizace u nemocných s dárcovsky specifickými protilátkami

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Nemocní s anti-HLA protilátkami čekají déle na čekací listině a jsou ve vysokém riziku protilátkami zprostředkované rejekce. U některých vysoce senzibilizovaných kandidátů pomohla desenzibilizace uskutečnit transplantaci ledviny, ale žádné z terapeutických schémat nebylo nikdy formálně schváleno nebo doporučeno pro nedostatek důkazů. Imlifidáza je v Evropě podmíněně schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro desenzibilizaci vysoce senzibilizovaných pacientů před transplantací ledvin od zemřelého dárce, u nichž její aplikace vede k negativě křížové zkoušky. První klinické zkušenosti svědčí pro klinickou efektivitu imlifidázy, ovšem výskyt subklinické a „molekulární“ protilátkami zprostředkované rejekce je vysoký.

KLÍČOVÁ SLOVA: dárcovsky specifické protilátky – HLA – imlifidáza – transplantace ledviny

Úvod

Senzibilizovaní pacienti, tj. pacienti s předem vytvořenými protilátkami proti antigenům HLA, čekají obvykle na čekací listině déle, než dostanou nabídku kompatibilní ledviny, a navíc mají po transplantaci vysoké riziko vzniku protilátkami zprostředkované rejekce (ABMR). Odhaduje se, že zhruba jedna třetina pacientů čekajících na transplantaci ledvin je senzibilizována a mají protilátky proti antigenům HLA. Navzdory rozvoji prioritních programů přidělování ledvin v jednotlivých zemích a nových programů párových výměn od žijících dárců se vysoce senzibilizovaní pacienti hromadí na čekací listině, protože většinou stejně nedostanou žádnou nabídku transplantace od kompatibilního dárce. Informace z Eurotransplantu ukazují na to, že četnost transplantací je o 23 % nižší u pacientů s kalkulovanými protilátkami reagujícími s panelem antigenů (cPRA) 0,1–50 % a o 51 % nižší u pacientů s cPRA 75–85 %. Zatímco definice „vysoce senzibilizovaného pacienta“ se může mezi zeměmi lišit, tyto pacienty lze obecně definovat na základě doby strávené na čekací listině, množství anti-HLA protilátek a pravděpodobnosti neshody v antigenech HLA.

U některých vysoce senzibilizovaných kandidátů pomohly pokroky v desenzibilizaci uskutečnit transplantace především v případě ledvin od žijících dárců, ale žádné z desenzibilizačních schémat nebylo nikdy formálně

schváleno nebo doporučeno. Existuje mnoho různých protokolů, které jsou ale specifické pro každé pracoviště, a proto je porovnání účinnosti obtížné. Preferovanou možností pro senzibilizované pacienty je získat kompatibilní transplantaci v rámci dostupných systémů alokace. I když také v České republice mají nemocní s vysokými hodnotami protilátek reagujících s panelem antigenů (PRA) prioritu při alokaci ledviny, existuje skupina nemocných, kteří mají velmi nízkou pravděpodobnost dosažení shody v HLA antigenech. Tito pacienti proto zůstávají na čekací listině dlouho a kvůli vysokým koncentracím anti-HLA protilátek, které jsou pak příčinou pozitivní křížové zkoušky, je velmi nepravděpodobné, že by obdrželi nabídku orgánů.

Imlifidáza

Imlifidáza (IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* – Ides, přípravek Idefirix) je endopeptidáza, kterou lze použít k potlačení imunitních reakcí zprostředkovaných imunoglobulinem G (IgG). Unikátní mechanismus účinku spočívající v rozštěpení IgG na fragmenty představuje potenciální alternativu k výměnám plazmy u různých onemocnění. Nejvíce poznatků pochází ze studií s vysoce senzibilizovanými pacienty, u kterých aplikace imlifidázy vedla k negativě křížové zkoušky před transplantací.

Byly provedeny tři studie fáze II s imlifidázou, celkem se 44 pacienty.¹⁻³ Většina pacientů měla přítomny dárcovsky specifické protilátky (DSA) a 80 % mělo pozitivní křížovou zkoušku vyšetřenou pomocí průtokové cytometrie. Většině pacientů stačila jedna dávka imlifidázy, jenom u pěti nemocných bylo nutné podat druhou dávku, protože první dávka nestačila ke konverzi křížové zkoušky. Koňský antithymocytární globulin (ATG) byl použit jako indukční terapie ve Švédsku, kdežto ve Spojených státech amerických byl podán alemtuzumab (anti-CD52) čtvrtý pooperační den. Rituximab a intravenózní imunoglobulin (IVIG) byly podány po prvním týdnu k potlačení navracení protilátek a jako prevence vzniku akutní protilátkami zprostředkované rejekce. Některým pacientům v USA byl rovněž předepsán rituximab a IVIG jako desenzibilizační terapie před imlifidázou. Byly již publikovány výsledky tříletého sledování pacientů s pozitivní křížovou zkouškou pomocí průtokové cytometrie, kteří byli léčeni imlifidázou.⁴ U 44 % pacientů došlo k opožděnému rozvoji funkce štěpu. Přežití pacientů činilo 90 %, tři nemocní zemřeli mezi 6. a 12. měsícem po transplantaci (chřipka, zástava srdce a neznámá příčina úmrtí). Přežití štěpů dosahovalo 84 % ve třech letech. Tři štěpy byly ztraceny během prvních šesti měsíců (jeden z důvodu non-HLA hyperakutní rejekce a dva z důvodu primární afunkce) a dva štěpy později, mezi druhým a třetím rokem. Tyto pozdější ztráty štěpu byly přičítány redukcí imunosuprese buď záměrně kvůli infekci, nebo kvůli nespolehlivosti pacienta. Patnáct z 39 (38 %) pacientů s pozitivní křížovou zkouškou prodělalo akutní protilátkami zprostředkovanou rejekci, v 73 % již v prvním měsíci. Množství dárcovsky specifických protilátek před transplantací bylo u nemocných s touto rejekcí vyšší (13 009 oproti 5 727 MFI [střední hodnota intenzity fluorescence]). Kjellman a spol.⁴ také popsali analýzu podskupin pacientů s pozitivní křížovou zkouškou a s cPRA > 99,9 % (n = 13). Tito pacienti, kteří představují nejvíce znevýhodněnou skupinu s extrémně nízkou šancí na nalezení kompatibilního dárce v HLA, měli vyšší hodnoty DSA (MFI 16 292) a rovněž byli dlouho léčeni dialýzou (9,3 roku). Výsledky této podskupiny byly srovnatelné s celkovou kohortou léčenou imlifidázou. Protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytla u 31 % pacientů a přežití štěpů cenzurované na úmrtí bylo 92 %. Kromě použití u transplantací je imlifidáza testována také v nefrologii v případě protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) rychle progredující glomerulonefritidy.

Imlifidáza je v Evropě podmíněně schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro desenzibilizaci vysoce senzibilizovaných pacientů před transplantací ledvin od zemřelého dárce. Pro tuto indikaci je přípravek dostupný také u nás a je rovněž hrazen z prostředků veřejného pojištění. Jeho vysoká cena ale brání většímu rozšíření použití. Indikovaní pacienti musejí mít šanci na úspěch. Proto není doporučeno, aby tuto léčbu podstupovali starší nemocní s komorbiditami a horší prognózou, pacienti v ri-

ziku rychlé rekurence základního onemocnění a ti, kterým je alokována ledvina od marginálních dárců s nižší šancí na normální funkci štěpu, a samozřejmě také pacienti s četnými dárcovsky specifickými protilátkami s vysokým titrem. První klinické zkušenosti svědčí pro klinickou efektivitu imlifidázy, ovšem výskyt subklinické a „molekulární“ protilátkami zprostředkované rejekce je vysoký.

Daratumumab

Plazmatické buňky produkující protilátky logicky patří mezi cílové buněčné linie pro léčbu ABMR. Mezi aktuálně dostupnými terapeutickými nástroji bylo zjištěno, že inhibitory proteazomu jsou spojeny s častými nežádoucími účinky, a navíc nedokázaly zabránit poklesu glomerulární filtrace (GFR).⁵ Daratumumab, plně humanizovaná monoklonální protilátka zacílená na CD38 glykoprotein většinou exprimovaný na plazmatických buňkách, lymfoidních buňkách, přirozených zabíječských buňkách a myeloidních buňkách, je registrována pro léčbu pacientů trpících mnohočetným myelomem. V poslední době byl daratumumab testován jako součást imunosupresivních protokolů u vysoce senzibilizovaných pacientů na čekací listině.⁶ Podobně byl daratumumab použit jako záchranná terapie při aktivní protilátkami zprostředkované rejekci po transplantaci ledviny, ať už s přítomným mnohočetným myelomem, nebo bez něj.⁷⁻⁹ Tyto kazuistiky mohou být podkladem pro další budoucí randomizované studie.

Tocilizumab

Interleukin 6 (IL-6) se podílí na aktivaci T buněk, redukcí Tregs, stimulaci T folikulárních pomocných buněk a také řídí proliferaci, zrání a změnu třídy B buněk. IL-6 může působit na více typů buněk přímými i nepřímými cestami a může být produkován mnoha typy parenchymálních buněk, zejména pokud jsou vystaveny ischemii. Jordan a spol.¹⁰ použili tocilizumab, humanizovanou monoklonální protilátku proti receptoru IL-6, u deseti kandidátů transplantace ledviny, kteří byli příliš vysoce senzibilizováni na to, aby jim byla nabídnuta transplantace navzdory předchozí léčbě s IVIG, rituximabem a výměnami plazmy. Pacientům byl podáván tocilizumab měsíčně. Titry dárcovsky specifických protilátek byly významně sníženy. Pět pacientů podstoupilo úspěšnou transplantaci. Nikdo z těchto pacientů neměl zvýšené hodnoty DSA po transplantaci a ani se u nich nevyskytla ABMR v protokolární biopsii 180 dní po transplantaci. Dva pacienti měli závažné nežádoucí příhody – jeden případ Bellovy obrny a jeden s infekční kolitidou a perforací střeva. U žádného pacienta se nevyvinula cytomegalovirová viremie a jeden trpěl BKV nefropatií. Na základě těchto výsledků zahájili Jordan a spol. otevřenou studii s tocilizumabem u pacientů s chronickou aktivní protilátkami zprostředkovanou rejekcí po transplantaci ledviny. U třiceti sedmi pacientů došlo ke snížení hodnot DSA, barvení C4d, glomerulitidy a peritubulární kapilaritidy a také ke stabilizaci GFR. Přežití štěpů dosahovalo 80 % v šestém roce po transplan-

taci.¹¹ Tyto studie však nebyly dostatečně silné, otevřené a postrádaly vhodné kontroly. Velká randomizovaná studie IMAGINE, která si kladla za cíl ověřit účinnost clazakizumabu (anti-IL-6) u nemocných s chronickou aktivní protilátkami zprostředkovanou rejekcí, byla zcela nedávno zastavena poté, co byla provedena interim analýza a zjistilo se, že clazakizumab není dostatečně účinný. Zdá se tak, že inhibice IL-6 nebude v transplantologii více využívána.

Závěr

Poznatky ze základních, translačních a klinických studií se staly základem pro vývoj nových terapeutických přístupů k prevenci vzniku protilátkami zprostředkované rejekce. Tyto intervence jsou zaměřeny na snížení hodnot dárcovsky specifických protilátek, snížení poškození štěpu a fibrózy a prodloužení funkce štěpu. Cíli této terapie jsou T a B lymfocyty, NK buňky, plazmablasty a plazmatické buňky produkující protilátky. Testovány tak byly kombinace aferetických metod s aplikací IVIG v různých dávkách, rituximabu (anti-CD20) a v poslední době také tocilizumabu (anti-IL-6R) a daratumumabu (anti-CD38). Příslušná terapie je podávána před transplantací nebo

bezprostředně po transplantaci. Složitost patogeneze protilátkami zprostředkované rejekce dává tušit, že k účinné léčbě bude pravděpodobně zapotřebí kombinace více přístupů. Tyto desenzibilizační strategie ale zůstávají spíše záležitostmi výzkumu, léky nejsou registrovány k těmto účelům a také americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) zatím nedoporučuje jejich použití k desenzibilizaci pro nedostatečné důkazy o jejich efektivitě. Doporučeno je nadále používat výměny plazmy s aplikací IVIG a eventuálně podávat rituximab a steroidy, jakkoliv neexistují žádné randomizované studie, které by ospravedlnily tento postup. Jedinou výjimkou tak zůstává imlifidaza, která je ale určena pro nejtěžší případy, kdy je třeba vertovat křížovou zkoušku (virtuální nebo pomocí průtokové cytometrie) těsně před transplantací, aby vůbec mohla být transplantace provedena. V současnosti se již začal tento přípravek používat v Evropě a registrační studie probíhá v USA. Potransplantační imunosuprese je u těchto nemocných definována, ovšem její efektivita zůstává nejasná. Jedná se tak o žhavou novinku v oblasti transplantací ledvin a na dlouhodobé výsledky těchto transplantací si musíme ještě počkat.

LITERATURA

1. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:442–453.
2. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, et al. Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly sensitized kidney transplant recipients: results of an international phase 2 trial (Highdes). *Transplantation* 2021;105:1808–1817.
3. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al. IdeS (Imlifidase): a novel agent that cleaves human IgG and permits successful kidney transplantation across high-strength donor-specific antibody. *Ann Surg* 2018;268:488–496.
4. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2021;21:3907–3918.
5. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:591–605.
6. Zhao D, Guo Z, Zhao G, et al. A Novel Daratumumab-Based Regimen for Desensitization in Highly HLA-Presensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. *Transpl Int* 2023;36:11771.
7. de Nattes T, Kaveri R, Farce F, et al. Daratumumab for antibody-mediated rejection: Is it time to target the real culprit? *Am J Transplant* 2023;23:1990–1994.
8. Zhu L, Guo Z, Zhao D, et al. Case report: Daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. *Front Immunol* 2022;13:1087597.
9. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation* 2021;105:451–457.
10. Vo AA, Choi J, Kim I, et al. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation* 2015;99:2356–2363.
11. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant* 2017;17:2381–2389.

Dysfunkce arteriovenózní fistule a její včasné řešení prodlužuje životnost fistule

MUDr. Jana Lachmanová

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Kvalitní arteriovenózní fistule (AVF) zajistí efektivní hemodialýzu (HD) a musí být dialyzačním týmem pečlivě monitorována, nejlépe prostřednictvím tzv. klinických indikátorů: fyzikálním vyšetřením (FV) a údaji z dialyzačního monitoru. FV AVF je nezbytné pro její životnost, a dialyzační tým by je měl proto perfektně ovládat. Guidelines Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) doporučují provádět kontroly AVF kvalifikovaným pracovníkem (lékařem nebo sestrou), tzv. supervizorem, jednou za měsíc. FV je velmi efektivní, snadno dostupné, rychle proveditelné. Stejně tak dobře dostupné jsou i údaje z dialyzačního monitoru, jako jsou hodnoty průtoku krve (QB), tlaky na arteriálním a venózním konci kapiláry (tka + tkv), ukazatel dialyzační dávky (Kt/V) a velikost průtoku měřené během HD recirkulací nebo sonograficky. Dysfunkce AVF znamená, že průtok fistulí je buď nízký, a HD je neadekvátní, anebo vysoký, který významně poškozuje srdce a může vést k srdečnímu selhání, eventuálně k úmrtí, pokud není včas řešen. Zlatým standardem trvalého cévního přístupu je nativní AVF (AVFn) s lokalitou na předloktí (RC) nebo na paži (BC, BB). Další volbou je arteriovenózní graft (AVG), nejčastěji obloukovitý zkrat mezi *arteria brachialis* a *vena basilica* (eventuálně v. *cefalica*) pomocí cévní protézy.

KLÍČOVÁ SLOVA: AVF - high-flow - klinické indikátory - stenóza - trombóza

Úvod

O fyzikální vyšetření arteriovenózní fistule (AVF) je nyní stále větší zájem, ačkoliv by mělo být rutinou před každou hemodialýzou (HD). Je to vyšetření velmi efektivní, snadno dostupné, levné, rychle proveditelné a upozorní na dysfunkci průtoku, a je tedy „prevencí“ dalších možných komplikací. AVF by měla být funkční po celou dobu dialyzačního života pacienta a zajistit dostatečný průtok krve a snadnou punkci dvěma jehlami. Znalost fyzikálního vyšetření AVF je pro její životnost velmi důležitá a dialyzační tým musí vyšetření perfektně ovládat. V doporučeních Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (2019) se uvádí týmová péče o pacientův cévní přístup (CP) s označením „Life Plan“; tento tým by měl fungovat ve složení nefrolog, cévní chirurg, sonografista a invazivní radiolog, kteří se podílejí na řešení komplikací AVF během HD léčby pacienta.¹

Fyzikální vyšetření AVF

Fyzikální vyšetření (FV) AVF je v posledních letech středem zájmu v doporučeních jak KDOQI, tak evropských European Renal Best Practice Guideline (ERBPG),¹⁻⁴ ačko-

liv by mělo být rutinou před každou HD. Znalost fyzikálního vyšetření AVF spočívá ve 3P – pohledem, pohmatem a poslechem celé oblasti AVF.^{5,6}

a) **Pohledem na celou plochu AVF** (celou horní končetinu od prstů až na hrudník) a takto vypadá optimální stav (**obr. 1A, 1B**) – kůže je čistá, žíla je naplněná v celé délce a jizvy zhojené. Pohledem vylučujeme hematomy (**obr. 2**), otok ruky se stenózou ve výtokové části („outflow“) (**obr. 3**). Na dalším obrázku je aneurysma se stenózou outflow (**obr. 4**). Ne každé aneurysma má stenózu a rozlišit nám to pomůže elevační test (**obr. 5**). Infekce se projevuje zarudnutím, vyklenutím, bolestí v místě vpichu se sekrecí (**obr. 6**). V oblasti žilní části nativní AVF (AVFn) můžeme vidět kolaterální žíly i na hrudníku, což je známkou obstrukce průtoku. Všimáme si případné změny barvy prstů, zda nejsou bílé či cyanotické a zda nejsou vidět gangrenózní ložiska (**obr. 7**).

b) **Pohmatem AVFn** je žíla normálně snadno stlačitelná (měkká) a pulsace jsou dobře hmatné jedním až dvěma prsty (**obr. 8A**). Je-li stenóza kdekoli v žilní části, lze pohmatem prstem pod stenózou detekovat hyperpuls-



OBR. 1 (A) AVFn radiocefalika – optimální stav před HD. (B) AVG – obloukovitý graft – optimální stav před HD.



OBR. 2 Rozsáhlý hematom s devastací okolních tkání.



OBR. 3 Otok ruky při stenóze AVG (outflow).



OBR. 4 AVFn s aneurysmatem a stenózou outflow.

ce („chtějí překonat překážku“) (obr. 8B). Chceme-li zjistit, zda není stenóza jen v místě anastomózy, provedeme rozšířený palpační test (pulse augmentation test) (obr. 9). Dalším vyšetřením jsou „vibrace“ (viz obr. 10A, 10B).

Zjistíme-li rezistenci v oblasti AVF, nejspíše hematom, uvedeme velikost: zakreslíme, změříme nebo přirovnáme např. k ovoci (švestka, meruňka...).

c) **Poslechem AVF** vyšetřujeme vždy s fonendoskopem a pátráme po změně síly šelestu – jeho hlučnosti. Nejhluchnější je nad anastomózou a s délkou slábne, pokud je v celém dalším úseku bez stenózy. Pokud je stenóza v místě anastomózy, je šelest slabý, až zcela zanikne. Stenotické zúžení v žilní části u AVFn vede naopak k zesílení šelestu pod překážkou stejně jako u začínající stenózy arteriovenózního graftu (AVG) v oblasti outflow.



OBR. 5 (A, B) Elevační test negativní (A naplněné aneurysma, B po elevaci horní končetiny vymizí, výtoková žíla je volná).⁶

Dysfunkce AVF se dělí podle průtoku do dvou skupin:

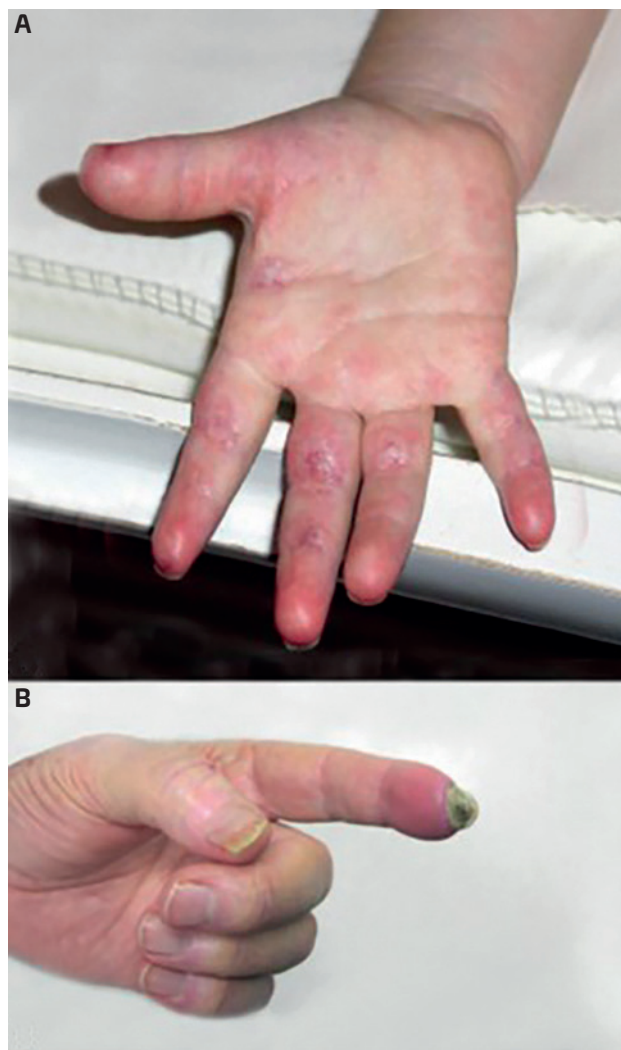
- Trombotic flow** – stenóza a trombóza AVF v kterékoliv lokalitě, ale nejčastěji je u AVFn v místě anastomózy (výskyt 0,1–0,5/rok) a u AVG v oblasti výtokové části venózního ramene s častější frekvencí (0,5–2,0/rok).
- Non-trombotic flow** – jde o ostatní komplikace AVF – **lokální** (např. hematomy, infekce aj.) anebo **high-flow AVF** s vysokým průtokem fistulí.

Pro dialyzační tým je nezbytná znalost kvality průtoku sledovaného „klinickými indikátory“ (FV 3P + záznamy z dialyzačního monitoru). Každá sestra, než vezme do ruky jehly před HD, si vždy musí prohlédnout celou oblast AVF a jen pohledem může vyloučit některé komplikace již na začátku HD anebo v jejím průběhu sledováním údajů z dialyzačního monitoru.

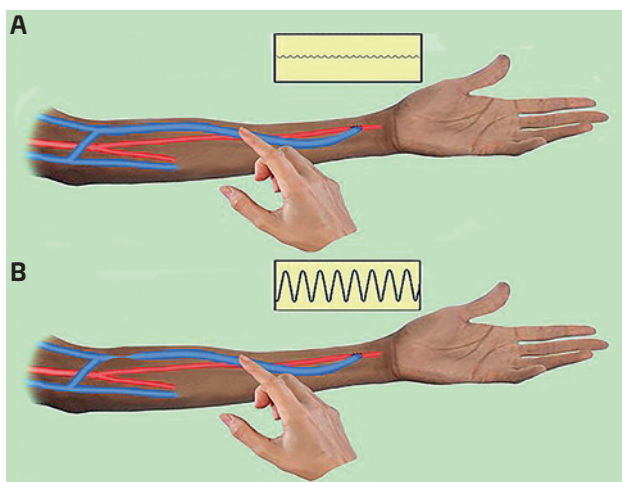
Stenóza/trombóza AVF^{7,8} je nejzávažnější komplikací, neboť způsobí její afunkci – zabrání průtoku krve a AVF zaniká. Dobře víme, že ji předchází stenóza a její včasná diagnóza může vzniku trombózy i zabránit. Proč vzniká stenóza/trombóza jen u některých pacientů (často i opakovaně), ale u jiných ani po letech nevznikne nikdy nebo výjimečně? Z literárních statistik vyplývá, že AVG má nejčastější trombózu ve venózním konci anastomózy a AVFn nejčastěji v místě anastomózy a vzácně v kterékoliv úseku žilní části. Známe pacienty, kteří neměli stenózu AVF ani jednou za dlouhý dialyzační život (> 20 let), a naopak jiné, kteří měli stenózu AVF i několikrát za 20



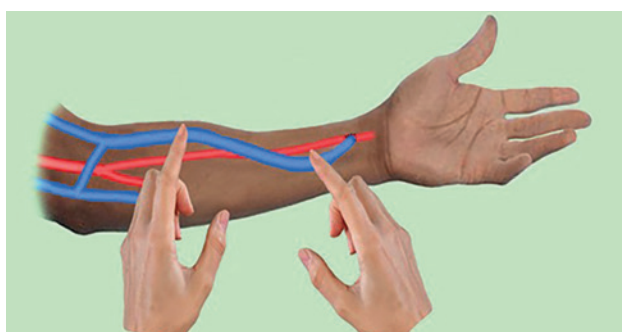
OBR. 6 AVFn s infekčním ložiskem na kůži (knoflíková metoda).



OBR. 7 Barevné změny u steel syndromu a gangrenózní ložisko na špičce prstu.⁶



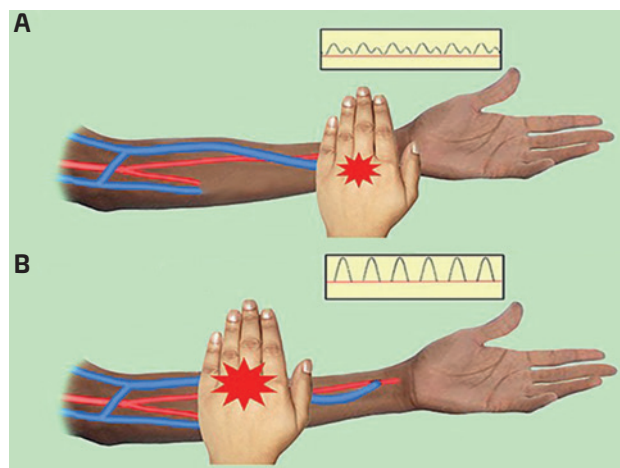
OBR. 8 (A) Pohmatem je žilní část měkká, stlačitelná, (B) pohmatem prstem pod stenózou jsou zjistitelné hyperpulsace.⁶



OBR. 9 Rozšířený palpační test (pulse augmentation) k vyločení stenózy v anastomóze. Kompresi provedeme jedním prstem levé horní končetiny a prstem pravé horní končetiny palpujeme silné pulsace – volná anastomóza anebo slabé pulsace – anastomóza se zavírá.⁶

let (v intervalu tří až šesti měsíců), ale včasné provedená fistulografie indikovaná na podkladě klinických indikátorů zajistila dál její funkci.

Etiologie stenózy/trombózy AVF tvoří soubor faktorů působících v patogenezi žilní trombózy (Virchowova



OBR. 10 (A) Vyšetření vibrací AVFn je obdobné jako u vyšetření pulsace a (B) ruka pod stenózou má silnější vibrace pro překonání „překážky“.⁶



OBR. 11 Pokročilá gangréna prstů u steel syndromu.

trias): **poškození endotelu** je multifaktoriální – stres, punkce dialyzačními jehlami, zvýšená produkce cytokinů s následným proliferativním procesem, který vede ke zúžení lumen; **stáza** (nejčastěji u hypotenzních stavů) a **hyperkoagulační stavy**. Ty mohou být vrozené – nejčastěji mutace f. V Leiden nebo genu pro protrombin, ale často sami dialyzovaní pacienti jsou v protrombogenním stavu (zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu [CRP],

TAB. 1 Patologické nálezy u AVFn a AVG

	AVFn	AVG
	Stenóza vstupní (low inflow)	Stenóza výstupní (outflow)
Pohled	Žíla je málo naplněná, splasklá	Dilatace žíly – aneurysma Doporučen elevační test
Pohmat	Nízké pulsace, slábnoucí vír	Hyperpulsace pod stenózou
Poslech	Slabý šelest, s délkou žíly ještě slábne	Šelest akcentuje pod stenózou
Jiné abnormality	Obtížné kanylace, více vpichů Nízký průtok – („špatně dává“) opakované alarmy	Na dialyzačním monitoru vysoký tkv, dlouhá komprese vpichů, prolongované krvácení

AVG – arteriovenózní graft; AVFn – arteriovenózní fistule; tkv – tlak na venózním konci kapiláry.

nízké hodnoty albuminu, zvýšené hodnoty homocysteinu aj.).

Prevence stenózy/trombózy spočívá ve využití klinických indikátorů, tj. ve znalosti fyzikálního vyšetření (viz výše) a vyhodnocení záznamu z dialyzačního monitoru během HD (hodnoty tlaků na arteriálním a venózním konci kapiláry [tka + tkv], ukazatel dialyzační dávky [Kt/V] a četnosti alarmů). Pravidelné vyšetření velikosti průtoku AVF během HD metodou recirkulace (R %)⁹ může odhalit stenózu v jejím začátku a při dalších vyšetřeních závisí na trendu naměřených hodnot a současně i na vývoji klinických indikátorů. Je-li hodnota R > 20 %, existuje vždy podezření ze stenózy a je vhodné toto vyšetření zopakovat. V různých doporučeních jsou udávány odlišné intervaly jeden až tři měsíce; v našem středisku je provádíme u AVFn jednou za tři měsíce, u AVG jednou za dva měsíce, ale současně si všímáme i ostatních nálezů klinických indikátorů. Při nejasných nálezech R doporučíme i sonografické vyšetření.

Manifestací stenózy/trombózy u AVFn je nejčastěji stenóza v místě anastomózy a v době zrání, v žilní části bývá stenóza v krátkém úseku a výjimečně pokračuje v celé délce až do centrální žíly. Někdy se mohou objevit u krátké stenózy žilní kolaterály (tzv. nová cesta v průtoku). Nad stenózou se mohou objevit i příznaky tromboflebitidy (pohmatem tužší bolestivé zarudnutí, eventuálně měkký otok okolí). U **AVG** je stenóza lokalizována ve venózní žilní části a nejčastěji v místě u výtokové anastomózy. První známkou jsou nárůst **tkv** i při stabilním průtoku při HD a opakované alarmy během HD. FV zjistíme pod venózní anastomózou změnu pulsace i hlučnost šelestu, které sílí. Včasně nepoznaná stenóza přejde do trombózy a může postupovat celým graftem až do arteriální části a vyústit v uzávěr i arteriální anastomózy, a tím zrušit cévní přístup. Tromboflebitida se u **AVG** nevyskytuje, ale pokud se objeví nad graftem v malém úseku zarudnutí i bolest, jde jen o překrývající infekci v této oblasti a následnou druhotnou trombózu. V **tabulce 1** uvádíme v přehledu u stenóz AVFn a **AVG** patologické nálezy z FV i jiné abnormality.

Definitivní doporučení řešení stenózy záleží jen na dialyzačním lékaři, který zhodnotí výše uvedené klinické indikátory a doporučí vyšetření invazivním radiologem nebo cévním chirurgem. Při nejistotě diagnózy doporučí duplexní sonografii¹⁰ jako nástroj dohledu nad klinickými indikátory. Názory na provedení fistulografie dle KDOQI¹ (kapitola 13)^{5-7,9} mohou být někdy i překvapující jak u AVF, tak u AVG.

Jaké jsou možnosti řešení stenózy/trombózy?

1. Odhalit včas stenózu AVF dialyzačním personálem; před každou HD orientačním FV vyšetřením sestrou a ze záznamu minulé HD vyhodnotí dialyzační lékař další postup dle četnosti alarmů, hodnot **tka + tkv**, Kt/V, QB aj.

2. Zvážit supervizora (dialyzační lékař nebo dialyzační sestra), jak se uvádí i v KDOQI,¹ který jednou měsíčně zhodnotí kvalitu AVF: FV + záznamy z dialyzačního monitoru včetně kontroly měsíčních laboratorních hodnot. Ze svého hodnocení doporučí případnou jinou taktiku kanylace jehel (zejména u aneurysmat), zhodnotí čas komprese po odstranění jehel, indikuje zopakování vyšetření průtoku R během HD nebo vyšetření duplexní sonografií.

3. Dialyzační lékař musí definitivně rozhodnout o dalším postupu – u zjištěných stenóz AVF předáním dalším odborníkům týmu Life – intervenčnímu radiologovi nebo cévnímu chirurgovi. Podobně je tomu u trombózy:

a) Intervenční radiolog provede trombektomií (mechanickou nebo farmakologickou nebo kombinací obou metod) a vždy s následnou fistulografií, eventuálně angioplastikou či implantací stentu.

b) Cévní chirurg provádí většinu trombektomií u AVFn při uzávěru zejména v pooperační době. U AVG při opakovaných uzávěrech nebo u torpidních stenóz se provádí tzv. hybridní procedura – chirurgická trombektomie a fistulografie s intervencí na operačním sále.

Dysfunkce non-trombotic flow = high-flow AVFn je vysokoprůtoková fistule, kterou definujeme jako velikost průtoku (Qa) vyšetřeného sonograficky: > 1 500 ml/min (radiocefalická AVF), > 1 700 ml/min (AVF Gracz) anebo ze srdečního výdeje (CO) zjištěného z echokardiografického vyšetření; pro vysokoprůtokovou AVF platí vztah, že Qa je > 20 % celkového CO.^{11,12} Žilní část u radiocefalické AVF se při velkém průtoku má tendenci aneurysmaticky remodelovat (tj. šíře > 18 mm) nebo se objevuje výrazná žilní kresba v okolí AVF nebo na hrudníku a při současné stenóze v centrálním řečišti i otok ruky. Je důležité znát šíři anastomózy buď z operačního protokolu, anebo z duplexní sonografie. Rizikové jsou pacienti s kardiologickou anamnézou a se širokou arteriovenózní anastomózou. Mezi klinické projevy velkého průtoku patří vysoký CO, excentrická hypertrofie levé komory srdeční, myokardiální ischemie, pulmonální hypertenze a nakonec pravostranné srdeční selhání. U vysokých hodnot průtoku je nutné měřit průtok v pravidelných intervalech (tři měsíce metodou R) a dle vzestupného trendu i sonograficky společně s echokardiografickým vyšetřením.

Terapie redukce cévního přístupu je v rukou cévního chirurga: bandage (zúžení), nová anastomóza, aneurysmografie a ligace většinou jen z vitální indikace.¹³

Další, ale vzácnou komplikací velkého průtoku AVF je HAIDI (hemodialysis access-induced distal ischemia) – „steal“ syndrom.¹⁴ Rizikové pacienti jsou diabetici anebo pacienti s mediokalcinózou. První příznaky se projevují pocitem studených prstů, hypestezií a klidovými bolestmi, které začínají již při zahájení HD a rychle nabírají na intenzitě. Řešení patří cévnímu chirurgovi, většinou je třeba provést ligaci dříve, než vznikne gangréna prstů (**obr. 11**).

Závěr

Dysfunkce trombotic flow (stenóza a trombóza) AVF zkracují významně živostnost AVF, nebo dokonce způsobí zánik AVF. Je důležité znát výhodu klinických indikátorů, které mohou včas detekovat stenózu/trombózu AVF, a dialyzační tým by je měl proto perfektně ovládat a se

spolupracovníky z týmu Life najít optimální řešení. Dysfunkce non-trombotic flow spojené s high-flow vede k srdečnímu poškození a je nutné pravidelné monitorování průtoku i echokardiografické vyšetření. A o řešení by měl rozhodnout cévní chirurg v úzké spolupráci s dialyzačním lékařem a kardiologem.

LITERATURA

1. KDOQI 2019 Clinical practice guideline for vascular access (guideline 13.–15., s. 80–98).
2. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 2020;75(4 Suppl. 2):S1–S164.
3. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, et al. Editors Choice – Vascular Access 2018: Clinical Practice Guidelines of The European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:757–818.
4. Vanholder R, Biesen WV, Fox JG, et al. The new European Renal Best Practice guideline on arteriovenous access: why worthwhile to read. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1071–1074.
5. Beathard GA, Dillavou ED, Collin K. UpToDate Physical examination of the mature hemodialysis arteriovenous fistula. Dostupný z: <https://medilib.ir/uptodate/show/1924>. Naštívěno: 29. 2. 2024.
6. Salman L, Beathard G. Physical Examination as a Tool for Surveillance for Hemodialysis Arteriovenous Access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1220–1227.
7. Quencer KB, Oklu R. Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(Suppl 3):S299–S308.
8. MacRae JM, Dipchand CH, Oliver M, et al. Arteriovenous Access, Failure, Stenosis and Thrombosis. *Can J Kidney Health Dis* 2016;3:2054358116669126.
9. Lopot F, Malík J, Švára F, Polakovič V. Techniky měření recirkulace a průtoku krve cévním přístupem pro hemodialýzu. *Aktual v Nefrol* 2019;25:13–27.
10. Chytilová E, et al. Cévní přístup pro hemodialýzu. Praha: Maxdorf, 2023;273–276.
11. Beathard GA, Dillavou ED, Collin K. High-flow hemodialysis arteriovenous access. *UpToDate*, May 26/2022.
12. Válek M, Lopot F, Polakovič V. Arteriovenous fistula, blood flow, cardiac output and left ventricle load in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2010;56:200–203.
13. Baláž P. Aneurysma AVF – kdy a jak léčit. *Postgrad Nefrol* 2021;19:7–8.
14. Leake AE, Winger DG, Leers SA, et al. Management and outcomes of dialysis access associated steel syndrome. *J Vasc Surg* 2015;61:754–760.

Blokáda APRIL jako další nová možnost léčby IgA nefropatie?

Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390:20–31.

KLÍČOVÁ SLOVA: APRIL – IgA nefropatie – monoklonální protilátka – sibeprenlimab

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejrozšířenějším typem primární glomerulonefritidy.^{1,2} Přestože je pacientům poskytnuta optimální standardní péče, dochází nejméně u 30 % z nich v rozmezí 20–30 let k progresi onemocnění do stadia terminálního selhání ledvin (ESKD).^{1,3} Je tedy zřejmé, že velkým přínosem pro nemocné s IgAN by bylo nalezení cílené léčby zaměřené na zpomalení progresu onemocnění. Důležitou roli v patogenezi IgAN hraje produkce galaktóza-deficientního imunoglobulinu A₁ (Gd-IgA₁).^{4,5} Tvorba protilátek proti Gd-IgA₁ vede k vývoji cirkulujících imunitních komplexů, které se deponují v mezangiu glomerulů, kde vyvolávají zánětlivou reakci, aktivaci komplementu a deregulovanou proliferaci odpověď, jež má za následek postupné zhoršování poškození ledvin.^{6,7} Klíčovou roli při vývoji Gd-IgA₁ hraje ligand navozující proliferaci (a proliferation-inducing ligand, APRIL). APRIL jako součást superrodiny tumor nekrotizujícího faktoru alfa reguluje imunitní odpověď zprostředkovanou B buňkami (počítaje v to produkci IgA) prostřednictvím interakcí s antigenem maturace B lymfocytů (BCMA) a TACI (transmembránový aktivátor s modulátorem vápníku a cyklofilin ligand interaktor).^{8,9} Blokáda aktivity APRIL tak představuje potenciální léčebný postup cílený na snížení cirkulujících koncentrací Gd-IgA₁. Sibeprenlimab (VIS649) je humanizovaná IgG₂ monoklonální protilátka, která vazbou na APRIL neutralizuje jeho aktivitu.¹⁰ Preklinické studie a klinické studie fáze 1 prokázaly, že podání sibeprenlimabu vede k reverzibilnímu a na dávce závislému poklesu koncentrací IgA, Gd-IgA₁, IgG, IgM a APRIL v séru.^{10,11} Cílem této práce bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost sibeprenlimabu podávaného v různých dávkách pacientům s IGAN s vysokým rizikem progresu onemocnění.

Tato klinická studie fáze 2 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, obsahovala podání mnohočetných dávek sibeprenlimabu v paralelních skupi-

nách dospělých pacientů s IGAN a probíhala v 98 centrech v 15 zemích. Sibeprenlimab nebo placebo byly podávány každý měsíc ke stávající standardní terapii (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] či blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II [ARB]). Pacienti byli randomizováni do čtyř skupin v poměru 1 : 1 : 1 : 1, v nichž jim byly podávány dávky sibeprenlimabu 2, 4 či 8 mg/kg hmotnosti či placebo. Sibeprenlimab byl aplikován v jednorázové infuzi podávané během jedné hodiny v měsíčních intervalech do celkového množství 12 dávek.

Hlavními kritérii pro zařazení byly: věk 18 let a více; biopsicky potvrzená diagnóza IgAN; poměr protein/kreatinin ve sběru moči/24 h (uPCR) $\geq 0,75$ g proteinu/gram kreatininu; odhadnutá clearance kreatininu (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu a léčba nejvyššími tolerovatelnými dávkami ACEI či ARB. Hlavní vyřazovací kritéria zahrnovala: sekundární formy IgAN, koexistenci jiných příčin chronického onemocnění ledvin (CKD), diabetes mellitus 1. typu či nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu, nekontrolovanou arteriální hypertenzi (AH), systémovou imunosupresivní či glukokortikoidní léčbu v uplynulých čtyřech měsících před zařazením, chronické infekční onemocnění a závažnější histologické formy onemocnění. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl uPCR ve 12. měsíci proti vstupní hodnotě (měřeno při užití logaritmické transformace). Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly: změnu uPCR proti výchozí hodnotě v 9. a 16. měsíci; změnu eGFR ve 12. měsíci a klinickou remisi (definovanou dosažením hodnoty vyloučeného proteinu v moči < 300 mg/24 h) a farmakodynamiku (změny koncentrací IgA v séru a dalších imunoglobulinů v 9., 12. a 16. měsíci proti výchozím hodnotám). Bezpečnostní parametry zahrnovaly monitoring nežádoucích účinků; laboratorní a klinické nálezy. Výzkumné cílové ukazatele sledovaly změny v čase (proti výchozím hodnotám) měřené u koncentrací cirkulujících lymfocytů, koncentrací

volné APRIL a Gd-IgA₁. Studie probíhala od června 2020 do května 2023. Celkově vstoupilo do studie 155 pacientů, u kterých proběhla randomizace do čtyř skupin: do skupiny pacientů užívajících sibeprenlimab v dávce 2 mg/kg (38 pacientů), 4 mg/kg (41 pacientů) a konečně 8 mg/kg (38 pacientů) a dále do skupiny s podáváním placeba (38 pacientů). Celková doba sledování dosahovala 16 měsíců. Všechny důležité vstupní demografické a klinické charakteristiky patientských skupin byly srovnatelné. Ze 155 pacientů jich studii dokončilo 146 (94,6 %).

Ve 12. měsíci studie byl prokazatelný statisticky významný lineární účinek léčby na pokles poměru uPCR proti výchozímu stavu při léčbě sibeprenlimabem (primární cílový ukazatel) ($p < 0,001$). V příslušných skupinách se sibeprenlimabem (2,4 či 8 mg/kg hmotnosti) a placebem došlo v měsíci 12 ke geometricky vyjádřenému průměrnému poklesu poměru uPCR o $47,7 \pm 8,2$ %, $58,8 \pm 6,1$ %, $62,0 \pm 5,7$ % a $20,0 \pm 12,6$ % v porovnání s výchozím stavem. Ve skupinách se 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu přetrvával pokles proteinurie i v 16. měsíci, zatímco ve skupině se 2 mg sibeprenlimabu byl patrný nárůst proteinurie k výchozím hodnotám. Klinické remise ve 12. měsíci dosáhlo 3/38 (7,9 %), 5/41 (12,2 %), 10/38 (26,3 %) a 1/38 (2,6 %) pacientů v příslušných skupinách se 2 mg, 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu a ve skupině s placebem. Ve 12. měsíci byly průměrné změny eGFR (\pm SE) proti výchozímu stavu eGFR vypočtené metodami regresní analýzy $-2,7 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m², $0,2 \pm 1,7$ ml/min/1,73 m², $-1,5 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m² a $-7,4 \pm 1,8$ ml/min/1,73 m² v příslušných skupinách se 2 mg, 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu a ve skupině s placebem. Nebyl pozorován rozdíl v počtu lymfocytů ve 12. měsíci

proti vstupním hodnotám. Incidence nežádoucích účinků ve skupině pacientů se sibeprenlimabem (78,6 %) byla obdobná jako ve skupině pacientů s placebem (71,1 %); nežádoucí účinky měly vesměs mírnou podobu a nebyl pozorován žádný závažný účinek, u kterého by panovalo podezření na souvislost s podáním sibeprenlimabu. Ve skupinách s aplikací 4 mg a 8 mg sibeprenlimabu došlo ve 12. měsíci ke snížení koncentrací Gd-IgA₁ a IgA přibližně o 65 %, menší pokles byl pozorován u skupiny s dávkou sibeprenlimabu 2 mg. Do 16. měsíce se koncentrace Gd-IgA₁ postupně vracela k původním hodnotám u všech skupin, nejvýrazněji byl tento trend patrný ve skupině s nejnižší dávkou 2 mg/kg. Při léčbě sibeprenlimabem došlo také k výrazné supresi sérových koncentrací APRIL, jejíž intenzita a délka trvání byly závislé na dávce. Výsledky studie prokázaly hlubokou supresi sérových koncentrací APRIL a sérových koncentrací Gd-IgA₁ po podání sibeprenlimabu. Tyto změny vedly ke zřetelně významnějšímu poklesu proteinurie a ke stabilizaci eGFR v porovnání s placebem; nejvýrazněji se tento pokles projevil ve skupinách s vyššími dávkami sibeprenlimabu (4 a 8 mg/kg), při jejichž podávání bylo také nejčastěji dosaženo remise. Podobného dlouhodobého účinku nelze v současnosti dosáhnout jinými léčebnými postupy. Přestože v období dalších pěti měsíců po ukončení léčby bylo možno pozorovat postupný návrat celkové hodnoty IgA a Gd-IgA₁ u všech skupin pacientů se sibeprenlimabem na hodnoty před léčbou, u pacientů s dávkami 4 mg/kg a 8 mg/kg přetrvával efekt léčby na redukcí proteinurie, a to až do 16. měsíce. Lze předpokládat, že pro dosažení dlouhodobého účinku je nezbytná trvalejší inhibice APRIL.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie představuje první klinickou práci, která ověřovala účinnost a bezpečnost inovativní léčby u IgAN spočívající v selektivní supresi jedné z klíčových etiopatogenetických cest u této choroby – působení APRIL na vývoj Gd-IgA₁ – prostřednictvím specifické monoklonální protilátky sibeprenlimabu.

I přes velké pokroky v léčbě a provádění řady studií s nadějnými léky je v současnosti účinná a cílená léčba IgAN nedostatečná a běžně užívané léčebné postupy mají podobu nespecifických léčebných opatření volených v závislosti na riziku progresu onemocnění do stadia ESKD. Mezi hlavní rizikové faktory patří proteinurie, AH a eGFR; poněkud méně jistý je prognostický význam hematurie a/nebo prediktivní význam histologických změn. Četné observační studie prokázaly, že výše proteinurie a délka jejího přetrvávání významně ovlivňují průběh IgAN. Progrese onemocnění je velmi nízká u pacientů s proteinurií nižší než 1 g/24 h, a naopak je nejvyšší u pacientů s proteinurií vyšší než 3–3,5 g/24 h. U pacientů, kteří měli vstupně proteinurii > 3 g/24 h, ale podařilo se u nich dosáhnout částečné

remise proteinurie (< 1 g/den), byla rychlost progresu onemocnění podobná jako u pacientů, u kterých byla vstupní proteinurie < 1 g/den. Nicméně výsledky některých studií naznačují, že ani proteinurie < 1 g/24 h není vždy zárukou příznivého průběhu a nemusí znamenat, že pacient nebude potřebovat léčbu.

Standardní nespecifické podpůrné postupy u IgAN zahrnují především kontrolu AH a ovlivnění proteinurie prostřednictvím ACEI či ARB. K dalším podpůrným opatřením patří vhodná životospráva (přiměřené omezení příjmu soli a bílkovin, odvykání kouření, kontrola hmotnosti, cvičení). V případě, že je prognóza u pacienta vyhodnocena jako zvýšeně riziková, bývá podpůrná léčba posílena některými dalšími léčebnými postupy.

U pacientů s IgAN se zachovanou eGFR ≥ 20 –30 ml/min/1,73 m² lze standardní léčbu navýšit o inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), u kterých lze na podkladě recentních klinických studií (studie DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) předpokládat příznivý účinek na proteinurii i eGFR.

Další novou léčebnou látku určenou pro pacienty s IGAN, u nichž navzdory nasazení podpůrné terapie přetrvává vý-

znamná proteinurie, představuje sparsentan, duální antagonistu receptorů pro angiotenzin a endotelin. Účinnost sparsentanu byla u pacientů s IgAN potvrzena v klinické studii fáze 3 a lék byl v některých zemích schválen ke klinickému užití.

U vysoce rizikových pacientů s IgAN, u kterých nejsou známky závažného a ireverzibilního poškození ledvin, bývá obvykle indikována imunosupresivní terapie, nejčastěji v podobě glukokortikoidní léčby. Touto léčbou lze často docílit poklesu proteinurie, avšak efekt léčby bývá neztídka pouze přechodný a spojený s vysokým výskytem nežádoucích účinků, zvláště při užití vyšších dávek (např. studie STOP-IGAN, TESTING). U některých pacientů představuje alternativu k léčbě systémovými glukokortikoidy léčba mykofenolát-mofetilem či glukokortikoidy s lokálním působením (lokálně uvolňovaná forma budesonidu [tzv. TRF budesonid]). Příznivý účinek tohoto přípravku na proteinurii a prezervaci eGFR byl prokázán v několika klinických studiích (recentně ve studii NefIgArd).

Kromě standardní podpůrné terapie a víceméně nespecifických imunosupresivních postupů probíhá u pacientů s IgAN klinické testování i řady látek cíleně zaměřených na některé specifické patogenetické cesty vzniku a vývoje této choroby. Jednu ze slibných oblastí cílené léčby představují látky zaměřené na inhibici či blokádu některých složek komplementového systému, zvláště lektinové cesty (narsoplimab); v další oblasti cílené léčby je snaha o ovlivnění B buněk (felzartamab).

V rámci komentované studie se podařilo prokázat, že podáním sibeprenlimabu lze v klinických podmínkách dosáhnout cílené a bezpečné inhibice APRIL, která reguluje imunitní odpověď zprostředkovanou B buňkami, a podílí se tak významně na patogenezi onemocnění. Tato selektivní inhibice APRIL přitom neovlivňuje faktor aktivující B buňky (BAFF) a nevede k depleci lymfocytů s potenciálně negativními následky. Závěry této studie fáze 2 budou ověřeny na probíhající studii fáze 3 (NCT05248646), ve které je účinek sibeprenlimabu v dávkování 400 mg měsíčně testován u širšího souboru pacientů s IgAN po dobu dvou let; předpokládáné ukončení studie je v roce 2026.

LITERATURA

1. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16001.
2. Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. Nephrol Dial Transplant 2023;38:2340–2349.
3. Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults — treatment standard. Nephrol Dial Transplant 2023;38:2464–2473.
4. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2012;81:833–843.
5. Mestecky J, Raska M, Julian BA, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. Annu Rev Pathol 2013;8:217–240.
6. Hashimoto A, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Determination of severity of murine IgA nephropathy by glomerular complement activation by aberrantly glycosylated IgA and immune complexes. Am J Pathol 2012;181:1338–1347.
7. Knoppova B, Reily C, King RG, et al. Pathogenesis of IgA nephropathy: current understanding and implications for development of disease-specific treatment. J Clin Med 2021;10:4501.
8. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med 2004;199:91–98.
9. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:3903–3908.
10. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-neutralizing IgG2 monoclonal antibody, in healthy volunteers. Kidney Int Rep 2022;7:993–1003.
11. Myette JR, Kano T, Suzuki H, et al. A proliferation inducing ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy. Kidney Int 2019;96:104–116.

Duální endotelinový antagonist aprocitentan pro rezistentní hypertenzi (PRECISION): multicentrická, zaslepená, randomizovaná studie s paralelními skupinami fáze 3

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al.; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1927–1937.

KLÍČOVÁ SLOVA: antagonist endotelinu – aprocitentan – klinická studie – rezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze je asociována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Endotelinová cesta je spojena s hypertenzí, ale antagonisté endotelinu se zatím nepoužívají v její léčbě. Cílem studie bylo posoudit účinek duálního endotelinového antagonisty aprocitentanu u pacientů s rezistentní hypertenzí.

Parallel-Group, Phase 3 Study with Aprocitentan in Subjects with Resistant Hypertension (PRECISION – NCT03541174) byla multicentrická dvojitě zaslepená studie s paralelními skupinami fáze 3 prováděná v centrech v Evropě, Severní Americe, Asii a Austrálii. Pacienti museli mít vstupní systolický tlak 140 mm Hg a vyšší při měření v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka, a to přes užívání standardizované léčby třemi léky včetně diuretika. Přesný seznam zařazovacích a vylučovacích kritérií a podrobností protokolu je uveden v samostatné publikaci.¹

Studie měla tři fáze. V první fázi užívali pacienti svoji obvyklou medikaci. Poté měli čtyři týdny standardizovanou léčbu jednou tabletou obsahující amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Amlodipin byl podáván v dávce 5 mg nebo 10 mg, valsartan vždy v dávce 160 mg a hydrochlorothiazid 25 mg. V době randomizace dostávalo 71 % pacientů vyšší dávku amlodipinu. Poté následovala čtyřtýdenní „run-in“ perioda, kdy bylo k léčbě přidáno placebo. Tato část byla zaslepena pouze pro pacienty. Veškerá ostatní antihypertenzní medikace byla vysazena, ponechány byly pouze betablokátory, pokud je pacienti před zařazením užívali (58 %).

Randomizovaná fáze měla tři navazující části. Část 1 trvala čtyři týdny, byla dvojitě zaslepená a pacienti dostávali aprocitentan 12,5 mg, aprocitentan 25 mg nebo placebo v poměru 1 : 1 : 1. Část 2 trvala 32 týdnů, byla zaslepena pouze pro pacienty a všichni dostávali aprocitentan 25 mg. Část 3 trvala 12 týdnů, šlo o dvojitě zaslepenou a randomizovanou vysazovací fázi, kdy byli pacienti randomizováni k aprocitentanu 25 mg nebo placebo. Poté následovaly ještě čtyři týdny bezpečnostního sledování po vysazení veškeré studijní medikace. Primárním cílovým ukazatelem byla změna systolického tlaku v ordinaci proti základnímu po čtyřech týdnech a klíčový sekundární cílový ukazatel představovala změna tlaku ve 40. týdnu ve srovnání s tlakem před vysazením aprocitentanu ve 36. týdnu. Sekundárními výslednými ukazateli byly změny 24hodinového ambulantního tlaku krve a další, jedním z nich byla i změna albuminurie.

Studie probíhala v období od 26. června 2018 do 25. dubna 2022. Screeningem prošlo 1 965 jedinců, 730 z nich bylo randomizováno. Fázi 1 ukončilo 704 pacientů, fázi 2 pak 613 pacientů a fázi 3 dokončilo 577 pacientů. Změna krevního tlaku (průměr vypočtený metodou nejmenších čtverců) po čtyřech týdnech činila –15,3 (směrodatná odchylka [SE] 0,9) mm Hg pro aprocitentan 12,5 mg, –15,2 (0,9) mm Hg pro aprocitentan 25 mg a –11,5 (0,9 pro placebo) a rozdíl proti placebo byl –3,8 (1,3) mm Hg (97,5% interval spolehlivosti [CI] –6,8 až –0,8, $p = 0,0042$) a –3,7 (1,3) mm Hg (–6,7 až –0,8; $p = 0,0046$). Podobných výsledků bylo dosaženo i pro diastolický tlak v ordinaci a pro 24hodinovou mo-

nitoraci tlaku. Noční tlak byl snížen výrazněji než denní. Po čtyřech týdnech od vysazení se systolický tlak zvýšil signifikantně více u pacientů na placebo než na aprocitentanu (rozdíl 5,8 mm Hg, 95% CI 3,7–7,9, $p < 0,0001$). Poměr albumin/kreatinin poklesl po čtyřech týdnech o 28 % a 31 % pro aprocitentan 12,5 mg, respektive 25 mg, zatímco na placebo se o 5 % zvýšil. U pacientů užívajících aprocitentan také mírně poklesla odhadovaná glomerulární filtrace.

Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly mírný až střední otok nebo retence tekutin – vyskytly se s četností 9,1 %, 18,4 % a 2,1 % u pacientů, kterým bylo podáváno 12,5 mg aprocitentanu, 25 mg aprocitentanu, resp. placebo. To vedlo k vysazení aprocitentanu u sedmi pacientů. Jedenáct pacientů bylo hospitalizováno pro srdeční selhání. V průběhu studie zemřelo 13 pacientů, žádné úmrtí nemělo dle investigátorů souvislost s léčbou.

KOMENTÁŘ

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

Hledání dalších léků k terapii rezistentní hypertenze má neustálé pokračování. Antagonisté endotelinu se testují opakovaně, ale pro esenciální ani rezistentní hypertenzi zatím žádný není registrován.

PRECISION byla dobře naplánovaná studie, které se podařilo vyhnout se úskalím jiných studií několika mechanismy. Pacienti procházeli dlouhou procedurou od první návštěvy k randomizaci, jež měla vyselektovat ty, kteří nebyli dostatečně compliantní nebo reagovali snížením tlaku už na přidání placebové tablety. Dále po úvodní randomizaci s kontrolou placebem zařadila dlouhou dobu podávání pouze aktivní látky, čímž se snížilo riziko nesignifikantních výsledků oproti placebo při dlouhodobém podávání, které při relativně malém úvodním rozdílu po čtyřech týdnech hrozily. Stejně tak závěrečná fáze s vysazením aktivní látky potvrdila, že snížení tlaku bylo opravdu účinkem aprocitentanu.

Přestože rezistentní hypertenze je stále léčebným oříškem, studie opět potvrdila známou informaci, že „rezistence“ není u všech pacientů dobře definována a diagnostikována. Už sám fakt, že k zařazení 730 pacientů bylo třeba provést screening u 1 965 jedinců, je dostatečně výmluvný. Čtyřiačtyřicet procent pacientů, kteří prošli screeningovou fází, bylo vyřazeno pro systolický tlak nižší než 140 mm Hg v některém z bodů měření od screeningu k randomizaci, přestože to byli jedinci, kteří měli minimálně šest měsíců předtím „rezistentní“ hypertenzi. Někteří z nich mohli mít sice diastolickou hypertenzi, ale většina z nich pravděpodobně definici rezistentní hypertenze vůbec nesplňovala.

Podle autorů jsou silnými stránkami studie kontrola ambulantní monitorací tlaku a uspořádání studie potvrzující dlouhodobý efekt aprocitentanu. Vzestup tlaku po vysazení aprocitentanu potvrzuje, že šlo o efekt léčby. Adherence k medikaci byla kontrolována počítáním tablet, kontrolovaným užitím tablety před 24hodinovým monitorováním a kontrolou moči na přítomnost případných dalších užívaných látek, které by mohly výsledek ovlivnit. Pravděpodobným slabým místem je neexistence kontrolní skupiny v části 2, což je ale nahrazeno další randomizovanou vysazovací periodou. Dalším slabým místem je to, že 160 mg valsartanu není ve všech zemích považováno za maximální dávku.

Podle autorů aprocitentan poskytuje klinicky významné snížení tlaku s malým množstvím nežádoucích účinků.

Další zásadní věcí je pokles tlaku o 11 mm Hg při podávání placebo, což svědčí o tom, že v této skupině stále ještě byl potenciál léčby trojkombinací k cílovým hodnotám, odhlédneme-li od faktu, že více než polovina pacientů měla vlastně čtyřkombinaci, protože dostávali ještě betablokátor. Otázkou je, co způsobuje tento významný pokles. Placebo efekt na psychiku pacientů by se projevil již v „run-in“ fázi, kdy všichni dostali placebovou tabletu, tito jedinci by pak nebyli vůbec randomizováni. Zlepšení compliance by se také mělo projevit už v předchozích fázích, kdy se zaváděla léčba standardní trojkombinací a poté trojkombinací s placebem. Po vysazení se průměrný tlak u pacientů na placebo vrátil na hodnoty, které odpovídaly konci části 1, tedy po čtyřech týdnech randomizované studijní medikace (včetně placebo). Nedostal se tedy už na původní hodnoty před zařazením do studie. Podobný pokles v placebové větvi je však popisován v mnoha studiích a byl příčinou jejich negativního výsledku, například i ve studii s renální denervací.²

Otoky jako nežádoucí účinek se u aprocitentanu vyskytly, jak se dalo očekávat, ale léčba byla kvůli nim ukončena pouze u necelého jednoho procenta zařazených pacientů, což je jistě akceptovatelné množství, stejně jako malé procento dalších nežádoucích účinků, které se u vysoce rizikové populace daly očekávat.

K opatrnosti při posuzování studie by měl vést fakt, že byla sponzorována firmami a sponzor se podílel na všech částech studie včetně psaní článku a schválení k publikaci.

LITERATURA

1. Danaieash P, Verweij P, Wang JG, et al. Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitentan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2022;24:804–813.
2. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–1401.

Léčba symptomatické anémie u dospělých, **DIALYZOVANÝCH i NEDIALYZOVANÝCH**,
pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD)¹

EVRENZO reverzibilní inhibicí HIF-PH¹:

**ÚČINNĚ ZVYŠUJE A UDRŽUJE HLADINY Hb NEZÁVISLE NA STAVU
ZÁNĚTU u CKD^{*2,3}**

- zvyšuje produkci endogenního erytropoetinu
- omezuje supresivní účinky zánětu na erytropoézu snížením hladiny hepcidinu

ZLEPŠUJE BIOLOGICKOU DOSTUPNOST ŽELEZA PRO ERYTROPOÉZU¹

- zvyšuje absorpci železa
- zlepšuje transport železa a mobilizaci železa ze zásob

SNIŽUJE POTŘEBU PODÁVÁNÍ INTRAVENÓZNÍHO ŽELEZA¹



*pacienti se zánětem nebo bez něj na začátku léčby LP Evrenzo (stanoveno podle hladin vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu [hsCRP] rozdělených do kvintilů).

Hb – hemoglobin, **CKD** – chronické onemocnění ledvin; **HIF-PH** – hypoxií indukovaný faktor – prolylhydroxyláza.

Reference: 1. SPC Evrenzo 6/2023. 2. Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Jiletcovici A, Vecchio LD. EFFICACY AND SAFETY OF ROXADUSTAT IN PATIENTS WITH ANEMIA OF DIALYSIS-DEPENDENT CKD WITH OR WITHOUT INFLAMMATION: A POOLED ANALYSIS OF 4 PHASE 3 STUDIES. Presented at the 60th ERA Congress, 2023, Milan, Abstract # 2959; staženo 17.1.2024 z: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063c_2962/7196362. 3. Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Vecchio4 AJ and LD, Vecchio LD. Efficacy and Safety of Roxadustat in Non-Dialysis-Dependent CKD Patients with or without Inflammation: A pooled Analysis of four Phase 3 Studies. Presented at the 60th ERA Congress, 2023, Milan; Abstract #2962; staženo 17.1.2024 z: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063c_2962/7196362.

Zkrácené informace o přípravku Evrenzo (roxadustatem)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje roxadustatem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg nebo 150 mg. **Indikace:** Přípravek Evrenzo je indikován u dospělých pacientů k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (CKD). **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena lékarem se zkušenostmi s léčbou anémie. **Dávkování:** Odpovídající dávka roxadustatu se musí užívat perorálně třikrát týdně nikoli v po sobě následující dny a musí být individuálně nastavena k dosažení a udržení cílové hladiny Hb 10 až 12 g/dl, viz níže. Léčba roxadustatem nemá pokračovat déle než 24 týdnů léčby, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladiny Hb. Před zahájením léčby je třeba zajistit odpovídající zásoby železa. Pacienti, kteří nejsou v současné době léčeni přípravky stimulačními erytropoézu (ESA): je doporučena počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. Přechod nedialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, nebyl zkoumán. Individuální udržovací dávka se pohybuje od 20 mg do 400 mg třikrát týdně. Hladiny Hb mají být sledovány každé dva týdny, dokud není dosaženo stabilní požadované hladiny Hb 10 až 12 g/dl, a poté každé 4 týdny nebo dle klinické indikace. Dávka roxadustatu může být postupně zvyšována nebo snižována oproti počáteční dávce 4 týdny po zahájení léčby a poté každé 4 týdny, s výjimkou případů, kdy se Hb zvýší o více než 2 g/dl, kdy v takovém případě má být dávka snížena o jeden krok ihned. Postupně zvyšování nebo snižování dávek se má řídit sekvenční dostupných dávek: 20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (pouze pro dialyzované pacienty s CKD). Pokud je nutné další snížení dávky u pacienta, který již užívá nejvyšší dávku (20 mg třikrát týdně), nesnižuje dávku 20 mg rozdělením tablety, ale sníží frekvenci dávkování na dvakrát týdně. Pokud je nutné další snížení dávky, může být frekvence dávky dále snížena na jednu týdně. Po stabilizaci na cílové hladině Hb mezi 10 až 12 g/dl mají být hladiny Hb pravidelně sledovány a mají být dodržována pravidla pro úpravu dávky. U pacientů s CKD, kteří během léčby roxadustatem zahajují dialýzu, není nutná žádná specifická úprava dávky. Nedialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 300 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. Dialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. **Zvláštní populace:** U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre de Childa a Pugh – třída A) není nutná žádná úprava počáteční dávky. Při předepisování roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost (skóre de Childa a Pugh – třída B) počáteční dávka se má snížit na polovinu nebo na úroveň dávky, která se nejvíce blíží polovině počáteční dávky. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre de Childa a Pugh – třída C), protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace hodnocena. Bezpečnost a účinnost roxadustatu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Potahované tablety se musí užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla, polykají se celé a nesmí se žvýkat, lámat nebo drtit. Tablety se mají užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů (kromě lanthanu) nebo jiných léčivých přípravků obsahujících multivalentní kationty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, arašidy, soju nebo na kteroukoli pomocnou látku. Třetí trimestr těhotenství. **Kojení. Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Celkové bylo na základě údajů z přímého srovnání obou terapií kardiovaskulárního rizika a rizika úmrtí při léčbě roxadustatem posouzeno jako srovnatelné s kardiovaskulárním rizikem a rizikem úmrtí při léčbě ESA. Vzhledem k tomu, že u pacientů s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout s dostatečnou jistotou proti placebo, má být rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem založeno na podobných úvahách, které by byly použity pro léčbu pomocí ESA. Dále byly identifikovány závažné přispívající faktory, které mohou zvyšovat toto riziko. Zahnují nedostatečnou odpověď na léčbu a přechod stabilních dialyzovaných pacientů léčených ESA. V případě nedostatečné odpovědi se nemá s léčbou roxadustatem pokračovat déle než 24 týdnů po zahájení léčby. Přechod dialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, je třeba vzít v úvahu, pouze pokud existuje reálný klinický důvod. Pro stabilní pacienty léčené ESA s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout, protože ti pacienti nebyli hodnoceni. Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Uvedené riziko cévních trombotických příhod (TVE) má být pečlivě zváženo oproti přínosům léčby roxadustatem, zejména u pacientů s již existujícími rizikovými faktory pro TVE, včetně obezity a anamnézy TVE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] a plícní embolie [PE]). Hluboká žilní trombóza byla v klinických studiích u pacientů hlášena jako častá a plícní embolie jako méně častá. Většina případů DVT a PE byla závažná. Trombóza cévního přístupu (VAT) byla u dialyzovaných pacientů s CKD v klinických studiích hlášena jako velmi častá. U dialyzovaných pacientů s CKD léčených roxadustatem byly míry VAT nejvyšší během prvních 12 týdnů po zahájení léčby, při hodnotách Hb více než 12 g/dl a při nastavení zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Doporučuje se sledovat hladiny Hb a upravovat dávku pomocí pravidel pro úpravu dávky, aby se zabránilo hladinám Hb více než 12 g/dl a zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Pacienti se známkami a příznaky TVE musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Zachvaty byly v klinických studiích hlášeny u pacientů užívajících roxadustat jako časté. Roxadustat má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů (křečí nebo záchvatů), epilepsie nebo zdravotních stavů spojených s predispozicí k záchvatové aktivitě, jako jsou infekce centrálního nervového systému (CNS). Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Nejčastěji hlášenými závažnými infekcemi byly pneumonie a infekce močových cest. Pacienti se známkami a příznaky infekce musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Sepse byla jednou z nejčastěji hlášených závažných infekcí a zahrnovala smrtelné příhody. Pacienti se známkami a příznaky sepse (např. infekce, která se šíří po celém těle, s nízkým krevním tlakem a potenciálem selhání orgánů) musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Během podávání roxadustatu byly hlášeny případy sekundárního hypotyreoidismu.* Tyto reakce byly reversibilní po vysazení roxadustatu. Je klinicky vyžadováno sledování funkcí štítné žlázy. Nedostatečná odpověď na léčbu roxadustatem má vést k hledání příčinných faktorů. Mají být odstraněny nedostatky živin. Erytropoetická odpověď může být také ovlivněna souběžnými infekcemi, okolní ztrátou krve, hemolyzou, těžkou toxicitou lhanu, primárními hematologickými chorobami nebo fibrózou kostní dřeně. Počet retikulocytů má být považován za součást hodnocení. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny nedostatečné odpovědi a pacient má retikulocytopenii, má se zvážet vyšetření kostní dřeně. Pokud není známa odstranitelná příčina nedostatečné odpovědi na léčbu, nemá léčba přípravkem Evrenzo pokračovat déle než 24 týdnů. **Těhotenství a antikoncepce:** Léčba roxadustatem nemá být zahájena u žen, které plánují otěhotnět, v průběhu těhotenství nebo v případě, že je během těhotenství diagnostikována anémie související s CKD. V takových případech má být v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Dojde-li během podávání roxadustatu k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Nesprávné použití:** Nesprávné použití může vést k nadměrnému zvýšení hematokritu. To může souviset s život ohrožujícími komplikacemi kardiovaskulárního systému. Pomocné látky Přípravek Evrenzo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek Evrenzo obsahuje hlinitý lak červeně Allura AC, která může způsobit alergické reakce. Evrenzo obsahuje stopy sójového lecitinu. Pacienti, kteří jsou alergičtí na arašidy nebo soju, tento přípravek nesmí používat. **Významné interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na roxadustat Společné podávání roxadustatu s vazacími fosfáty sevelamer-karbonátem nebo kalcium-acetátem u zdravých subjektů snížilo AUC roxadustatu o 67 %, respektive 46 % a C₀ o 66 %, respektive 52 %. Roxadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, například ve vazacích fosfátů nebo jiných produktech obsahujících vápník, železo, hořčík nebo hliník. Oddělené podávání vazacích fosfátů (s odstupem alespoň 1 hodiny) nemělo klinicky významný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD. Roxadustat se nemá užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů nebo jiných léčivých přípravků či doplňků obsahujících multivalentní kationty. Toto omezení se nevztahuje na uhličitan lanthanu, protože současné podávání roxadustatu s uhličitanem lanthanem nevedlo ke klinicky významné změně v plazmatické expozici roxadustatu. Roxadustat je substrátem pro CYP2C8 a UGT1A9. Společné podávání roxadustatu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 a OATP1B1) nebo probenecidem (inhibitor UGT a OAT1/3) u zdravých subjektů zvýšilo AUC roxadustatu 2,3násobně a C₀ 1,4násobně. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby gemfibrozilem, probenecidem, jinými silnými inhibitory nebo induktoři CYP2C8 či jinými silnými inhibitory UGT1A9 sledujte hladiny Hb. Na základě sledování Hb upravte dávku roxadustatu podle pravidel pro úpravu dávky. Účinky roxadustatu na jiné léčivé přípravky Roxadustat je inhibítorem BCRP a OATP1B1. Tyto transportéry hrají důležitou roli ve střevním a jaterním vychytávání a odtoku statinů. Společné podávání 200 mg roxadustatu a simvastatinu u zdravých subjektů zvýšilo AUC simvastatinu 1,8násobně a jeho C₀ 1,9násobně a AUC kyseliny simvastatinové (aktivní metabolit simvastatinu) 1,9násobně a C₀ 2,8násobně. Koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové také vzrostly, pokud byl simvastatin podáván 2 hodiny před nebo 4 či 10 hodin po podání roxadustatu. Společné podávání 200 mg roxadustatu a rosuvastatinu zvýšilo AUC rosuvastatinu 2,9násobně a jeho C₀ 4,5násobně. Společné podávání 200 mg roxadustatu a atorvastatinu zvýšilo AUC atorvastatinu 2,0násobně a jeho C₀ 1,3násobně. Očekávají se také interakce s jinými statiny. Při společném podávání s roxadustatem zvažte tuto interakci, sledujte nežádoucí účinky společně se statiny a potřebu snížení dávky statinu. Roxadustat může zvyšovat plazmatickou expozici jiných léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP nebo OATP1B1. Sledujte možné nežádoucí účinky souběžné podávání léčivých přípravků a podle toho upravte dávku. Nedoporučuje se kombinovat podávání roxadustatu a ESA, protože tato kombinace nebyla studována. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání roxadustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Roxadustat je v třetím trimestru těhotenství kontraindikován. Roxadustat se v prvním a druhém trimestru těhotenství nedoporučuje. Dojde-li během podávání přípravku Evrenzo k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Podávání přípravku je v období kojení kontraindikováno. Možné účinky roxadustatu na mužskou fertilitu u lidí nejsou v současné době známy. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Roxadustat má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem Evrenzo byly zaznamenány záchvaty. Při řízení nebo obsluze strojů je proto nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Souhrn bezpečnostního profilu Bezpečnost přípravku Evrenzo byla hodnocena u 3 542 pacientů bez dialýzy (NDD) a 3 353 pacientů závislých na dialýze (DD) s anémií a CKD, kteří dostali alespoň jednu dávku roxadustatu. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem jsou hypertenze (13,9 %), trombóza cévního přístupu (12,8 %), průjem (11,8 %), periferní otok (11,7 %), hyperkalemie (10,9 %) a nauzea (10,2 %). Nejčastějšími (> 1 %) závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem byla seprese (3,4 %), hyperkalemie (2,5 %), hypertenze (1,4 %) a hluboká žilní trombóza (1,2 %). Tabulkový seznam nežádoucích účinků Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo z celkových zkušeností jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Popis vybraných nežádoucích účinků Cévní trombotické příhody** U nedialyzovaných pacientů s CKD byly příhody DVT méně časté a vyskytly se v 1,0 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody DVT vyskytly v 1,3 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,3 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,4 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,6 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,5 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody trombozy cévního přístupu vyskytly v 12,8 % (7,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 10,2 % (5,4 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. **Záchvaty** U nedialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 1,1 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 2,0 % (1,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 1,6 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se seprese vyskytla v 2,1 % (1,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,4 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů se seprese vyskytla v 3,4 % (2,0 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 3,4 % (1,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy generalizované exfoliativní dermatitidy jako součásti závažných nežádoucích kožních reakcí (SCAR) a byly spojeny s podáváním roxadustatu (s frekvencí není známo). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Reg. č.:** EU/12/1574/001-5. **Datum revize textu:** 06/2023. **Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.**

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

Výdej léku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, www.astellas.com/cz

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Sepse
Endokrinní poruchy*	Není známo	Sekundární hypotyreoidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Záchvaty, bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, trombóza cévního přístupu (VAT) ¹
	Časté	Hluboká žilní trombóza (DVT)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zácpa, zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Není známo	Generalizovaná exfoliativní dermatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hyperbilirubinémie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plícní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok
Vyšetření*	Není známo	Snížení hladiny hormonu stimulujícího činnost štítné žlázy (TSH)

¹ Tento nežádoucí účinek je spojen s pacienty s CKD, kteří byli při užívání roxadustatu dialyzováni.

02/2024 | MAT-CZ-EVZ-2024-00003



Inhibitor aldosteronsyntázy BI 690517 potencuje u chronického onemocnění ledvin antiproteinurický účinek empagliflozinu

Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial.

Lancet 2024;403:379–390.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – inhibitor aldosteronsyntázy – inhibitor SGLT2 – mineralokortikoidní receptor – progres CKD

Recentně publikované studie ukázaly, že renoprotektivní efekt inhibitorů systému renin-angiotenzin (RAS) lze u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin dále potencionovat přidáním inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a také nesteroidního antagonistu mineralokortikoidního receptoru finerenonu.

Zvýšení hodnoty sérového aldosteronu se současnou supresí plazmatické reninové aktivity se vyskytuje asi u 20 % pacientů s rezistentní hypertenzí, 15 % pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí, ale rovněž u asi 10 % zdravých lidí.¹ Hyperaldosteronismus tedy hraje významnou roli i v patogenezi „esenciální“ hypertenze a zůstává často nediagnostikován.

Zvýšená syntéza aldosteronu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) urychluje progresi renální insuficience. Aldosteron stimuluje zánět a fibrózu přispívá ke glomeruloskleróze, tubulointersticiální fibróze i k vaskulární nefroskleróze.²

Antagonisté mineralokortikoidního receptoru (MRA) neblokují zcela účinky aldosteronu a významně zvyšují riziko hyperkalemie.^{3,4} Nový léčebný přístup představují inhibitory aldosteronsyntázy, které snižují tvorbu aldosteronu⁵ a mohly by mít u pacientů s CKD minimálně srovnatelný efekt jako antagonisté mineralokortikoidního receptoru.

V komentované studii fáze 2 byl srovnáván antiproteinurický efekt inhibitoru aldosteronsyntázy BI 690517 s placebem a dále efekt kombinace BI 690517 + empagliflozin se samotným empagliflozinem.

Do klinické studie bylo zařazeno 586 pacientů starších 18 let s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)

30–90 ml/min/1,73 m², albuminurií 200–5 000 mg/g a kalcemií < 4,8 mmol/l léčených inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB), z nichž přibližně 70 % představovali diabetici 2. typu.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k osmítýdenní léčbě empagliflozinem nebo placebem následované druhou randomizací v poměru 1 : 1 : 1 : 1 ke 14týdenní léčbě BI 690517 v dávce 3 mg, 10 mg nebo 20 mg nebo placebem.

Primárním cílovým parametrem byla změna poměru albumin/kreatinin v první ranní moči mezi druhou randomizací a koncem léčby.

Do studie bylo zařazeno 67 % mužů, 42 % pacientů nebylo bílé rasy, střední věk účastníků studie činil 63,8 roku. Průměrná vstupní eGFR dosahovala 51,9 ml/min/1,73 m² a průměrný poměr albumin/kreatinin byl 426 mg/g.

Poměr albumin/kreatinin klesl po 14 týdnech léčby u pacientů na placebo o 3 %, u pacientů na 3 mg BI 690517 o 22 %, u pacientů na 10 mg BI 690517 o 39 % a u pacientů na 20 mg BI 690517 o 37 %.

K podobnému poklesu albuminurie došlo, pokud byl přípravek BI 690517 přidán k empagliflozinu. Poměr albumin/kreatinin klesl o 11 % tam, kde bylo k empagliflozinu přidáno placebo, o 19 % po přidání 3 mg BI 690517, o 46 % po přidání 10 mg BI 690517 a o 40 % po přidání 20 mg BI 690517. Efekt byl statisticky významný pro přidání 10 mg a 20 mg BI 690517. Ani v jedné skupině pacientů léčených BI 690517 nedošlo na léčbě k poklesu průměrné ranní koncentrace kortizolu. Adrenální insuficience byla zaznamenána u 2 % pacientů léčených BI 690517 a u 1 % pacientů užívajících placebo.

Kalemie v průměru vzrostla o 0,25 mmol/l, 0,22 mmol/l a 0,32 mmol/l u pacientů léčených dávkami 3 mg, 10 mg a 20 mg BI 690517. Hyperkalemie se vyskytla u 10 % pacientů na 3 mg BI 690517, 15 % pacientů na 10 mg BI 690517, 18 % pacientů na 20 mg BI 690517 a 6 % pacientů na placebo; 86 % pacientů s hyperkalemií nevyžadovalo žádnou intervenci. Vzestup kalemie byl mírnější, pokud byl BI 690517 přidán k empagliflozinu. U šesti pacientů léčených BI 690517 a u jednoho pacienta užívajícího placebo se vyskytla kalemie vyšší než 6 mmol/l. Nevyskytla se žádná život ohrožující hyperkalemie.

KOMENTÁŘ

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

Inhibitor aldosteronsyntázy BI 690517 úměrně podané dávce snížil u pacientů s CKD užívajících inhibitor RAS i kombinaci inhibitoru RAS a empagliflozinu statisticky významně albuminurii, měl tedy aditivní efekt. Přidání inhibitoru aldosteronsyntázy nebylo spojeno s významnými neočekávanými nežádoucími účinky.

Komentovaná studie poprvé testovala antiproteinurický účinek inhibitoru aldosteronsyntázy přidaného k inhibitoru RAS nebo ke kombinaci inhibitoru RAS a SGLT2, mj. i s cílem najít optimální dávku BI 690517, kterou by dle studie mohlo být 10 mg denně, dávka, která vedla k poklesu poměru albumin/kreatinin o 37–40 % ve srovnání s inhibitorem RAS samotným i s kombinací inhibitoru RAS a SGLT2. Pokles albuminurie byl klinicky významný. U 51 % pacientů léčených monoterapií BI 690517 a u 70 % pacientů léčených kombinací BI 690517 a empagliflozinu (v obou případech navíc k bloádě RAS) došlo k poklesu poměru albumin/kreatinin o alespoň 30 %. Takto významný pokles albuminurie by měl mít příznivý vliv na dlouhodobou rychlost ztráty glomerulární filtrace.

Iničální pokles eGFR po zahájení léčby BI 690517 svědčí pro jeho hemodynamický účinek, v delším časovém horizontu pravděpodobně kombinovaný s účinkem protizánětlivým a antifibrotickým. Vzhledem ke srovnatelnému poklesu albuminurie u pacientů léčených BI 690517 užívajících i neužívajících empagliflozin se zdá, že mechanismus účinku obou léků je alespoň částečně odlišný a aditivní.

Inhibitor aldosteronsyntázy byl u testovaných pacientů s CKD dobře tolerován. U léčených pacientů sice došlo k mírnému vzestupu kalemie, ale jen zcela výjimečně (4 % pacientů) musel být inhibitor aldosteronsyntázy pro hyperkalemií vysazen. BI 690517 selektivně inhiboval aldosteronsyntázu, vliv na koncentraci kortizolu v séru byl minimální.

BI 690517 měl také v této studii u pacientů s CKD anti-hypertenzní účinek, výraznější u pacientů současně léčených empagliflozinem. Jiné inhibitory aldosteronsyntázy jsou silnými antihypertenzivy používanými u pacientů s rezistentní hypertenzí (baxdrostat)⁶ nebo nekontrolovanou hypertenzí (lorundrostat).⁷ Dobrá kontrola krevního tlaku pacientů s CKD

U části pacientů léčených BI 690517 došlo na konci léčby k poklesu eGFR o více než 30 % (3 % na placebo, 3 mg a 10 mg BI 690517 a 6 % na 20 mg BI 690517). U pacientů, kde byl BI 690517 přidán k empagliflozinu, byl pokles eGFR o 30 % pozorován v jednotlivých skupinách méně často (3 %, 10 %, 3 % a 4 %).

Kombinace BI 690517 s empagliflozinem vedla k většímu poklesu systolického a diastolického krevního tlaku ve srovnání s léčbou pouhým empagliflozinem. Symptomatická hypotenze nebo ortostatická hypotenze byly ale vzácné. V průběhu léčby zemřeli čtyři pacienti, u žádného z nich nebyla předpokládána souvislost s testovanou léčbou.

a často těžkou hypertenzí může představovat další přidanou hodnotu léčby inhibitorem aldosteronsyntázy z hlediska předpokládané kardioprotekce a nefroprotekce, na rozdíl od spironolaktону s menším rizikem hyperkalemie.

Mírný vzestup hyperkalemie vyvolaný BI 690517 je navíc zmírňován v kombinaci s empagliflozinem. V rozsáhlé metaanalýze bylo ukázáno, že inhibitory SGLT2 nejen mírně snižují kalemii, ale zejména snižují přibližně o 20 % riziko hyperkalemie spojené s podáváním antagonistů mineralokortikoidního receptoru.⁸ Empagliflozin snížil riziko hyperkalemie také ve studii EMPEROR u pacientů s chronickým srdečním selháním⁹ a nižší riziko hyperkalemie měli také ve studii FIDELITY pacienti léčení současně antagonistou mineralokortikoidního receptoru finerenonem a inhibitorem SGLT2.¹⁰

Díky vysoké selektivitě BI 690517 nebyla v komentované studii inhibice aldosteronsyntázy provázena inhibicí syntézy kortizolu a adrenální insuficience byla jako komplikace velmi vzácná.

Hlavním přínosem komentované studie je první průkaz antiproteinurického účinku inhibitoru aldosteronsyntázy u pacientů s CKD a jeho aditivního účinku ve vztahu jak k inhibici RAS, tak k inhibici SGLT2.

Hlavní limitací je jen krátkodobé sledování, které neumožnilo posoudit efekt inhibice aldosteronsyntázy na vývoj glomerulární filtrace. Významný pokles proteinurie by však měl být provázen v delším časovém horizontu snížením rychlosti ztráty glomerulární filtrace.

Recentní studie (FIDELIO a FIGARO) ukázaly renoprotektivní a kardioprotektivní účinek nesteroidního selektivního antagonisty mineralokortikoidního receptoru u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.¹¹ Podobná data zatím pro inhibitory aldosteronsyntázy chybějí.

Slibné výsledky komentované studie fáze 2 by měly být potvrzeny v připravované studii fáze 3 EASI-KIDNEY, do které by mělo být zařazeno přibližně 11 000 pacientů s CKD jak s diabetem, tak bez diabetu. Cílem bude ukázat, zda kombinace empagliflozinu a BI 690517 přidaná k inhibici RAS sníží riziko progresu CKD, hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Výsledky této studie by měly být k dispozici v roce 2028.

Otevřenou otázkou je srovnání efektu inhibice mineralokortikoidního receptoru a inhibice aldosteronsyntázy (CYP11B2). Klinicky využitelný inhibitor aldosteronsyntázy musí být vysoce selektivní (aby nedocházelo k současné inhibici syntézy kortizolu) s následnou adrenální insuficiencí. Výhodou inhibitoru aldosteronsyntázy ve srovnání s antagonistou mineralokortikoidního receptoru by mohlo být nižší riziko hyperkalemie. Inhibice aldosteronsyntázy také není ve srovnání s inhibicí mineralokortikoidního receptoru spojena s reaktivním vzestupem koncentrací angiotenzinu II.

Tam, kde jde primárně o nadprodukcí aldosteronu (např. u primárního aldosteronismu), je vhodnější suprese tvorby

aldosteronu inhibicí aldosteronsyntázy. Tam, kde jde primárně o aktivaci (nebo zvýšenou expresi) mineralokortikoidního receptoru (např. u chronického srdečního selhání), je pravděpodobně vhodnější podání antagonisty mineralokortikoidního receptoru. U stavů spojených jak se zvýšenou produkcí aldosteronu, tak se zvýšenou aktivitou mineralokortikoidního receptoru (rezistentní hypertenze nebo chronické onemocnění ledvin) může být vhodné použití obou přístupů.^{12,13}

Inhibitor aldosteronsyntázy by tak mohl být lékem volby u pacientů s perzistující proteinurií, kteří netolerují inhibitor SGLT2, nebo dalším krokem v léčbě u pacientů s perzistující proteinurií na kombinaci inhibitoru RAS a inhibitoru SGLT2.

LITERATURA

1. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2020;173:10–12.
2. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol* 2021;52:209–216.
3. Rossignol P, Ruilope LM, Cupisti A, et al. Recurrent hyperkalaemia management and use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a European multi-national targeted chart review. *Clin Kidney J* 2019;13:714–719.
4. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and CKD: a review of evolving treatment paradigms. *Am J Kidney Dis* 2022;80:658–666.
5. Namsolleck P, Unger T. Aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular and renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(suppl 1):i62–i68.
6. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.
7. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the target-HTN randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1140–1150.
8. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation* 2022;145:1460–1470.
9. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022;43:2984–2993.
10. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;45:2991–2998.
11. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
12. Pitt B, Williams GH. Aldosterone synthase inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists: competitors or collaborators. *Circulation* 2024;149:414–416.
13. Savarese G, Lindbergh F, Filippatos G, et al. Mineralocorticoid receptor overactivation: targeting systemic impact with non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. *Diabetologia* 2024;67:246–262.

Lze u pacientů se systémovým lupus erythematoses bezpečně vysadit udržovací terapii mykofenolát-mofetilem?

Chakravarty EF, Utset T, Kamen DL, et al. Mycophenolate mofetil withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus: a multicentre, open-label, randomised controlled trial.

Lancet Rheumatol 2024;6:e168–e177.

KLÍČOVÁ SLOVA: aktivita onemocnění – imunosuprese – lupusová nefritida – mykofenolát-mofetil – systémový lupus erythematoses – udržovací terapie

Systémový lupus erythematoses (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění, které pro trvalejší zklidnění často vyžaduje dlouhodobě podávanou imunosupresivní terapii. Mykofenolát-mofetil (MMF) je jednou z běžně používaných alternativ v léčbě středně závažného až závažného SLE, zejména u pacientů s lupusovou nefritidou (LN), nese však zvýšené riziko výskytu infekcí či malignit a je teratogenní. Vysazení MMF po letech podávání je tedy žádoucí, ale optimální délka terapie MMF a rizika jeho vysazení jsou méně známa. Cílem komentované studie bylo zjistit vliv vysazení terapie MMF na riziko klinicky významné reaktivity SLE.

Této multicentrické otevřené randomizované studii se zúčastnilo 19 center ve Spojených státech amerických. Zařazováni byli pacienti se SLE ve věku 18 až 70 let s klinickým indexem aktivity SLE (SLEDAI) nižším než 4 (odpovídající definici klidné fáze onemocnění). Dávka MMF (1–3 g/den) musela být stabilní nebo snižována po aspoň dva roky u pacientů s postižením ledvin a aspoň jeden rok, pokud byla indikace jiná. Vyžadována byla stabilní dávka hydroxychlorochinu, dávka prednisonu musela být ≤ 10 mg/den, jiná imunosupresivní terapie nebyla povolena. Vylučovacími kritérii byly také poměr protein/kreatinin v moči > 1 mg/mg a hodnota S-kreatininu > 2 mg/dl (přibližně 177 μ mol/l). Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni buď k vysazení terapie MMF během 12 týdnů, nebo k ponechání terapie ve stejné dávce po dalších 60 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla pravděpodobnost klinicky významné reaktivity do 60 týdnů definované jako jakýkoli typ aktivity hodnocené pomocí indexu SELENA-SLEDAI a trvalé navýšení dávky nebo zahájení nové imunosuprese.

Do studie bylo zařazeno 102 pacientů, z nichž 50 bylo alokováno k ponechání stejné dávky MMF a 52 k vysazení. Hodnoceno bylo nakonec 100 pacientů (49 pacientů v udržovací větvi a 51 pacientů ve vysazovací větvi) s průměrným věkem 42 let a 84% zastoupením žen. Průměrná délka trvání onemocnění byla 12,9 roku, průměrná délka podávání MMF 6,6 roku a většina (76 %) pacientů měla LN.

Do 60. týdne mělo klinicky významnou reaktivaci devět (18 %) z 51 pacientů po vysazení MMF a pět (10 %) z 49 pacientů s ponechaným MMF. Odhadované riziko klinicky významné reaktivity do 60. týdne činilo po vysazení MMF 18 % (95% interval spolehlivosti [CI] = 10–32 %) a při ponechání MMF 11 % (95% CI = 5–24 %), odhadovaný vzestup rizika byl 7 % s horní hranicí 15 % při 85% CI. U pacientů s postižením ledvin bylo riziko reaktivity onemocnění 23 % (95% CI = 12–40 %) při vysazení MMF a 8 % (95% CI = 3–24 %) při jeho ponechání.

Hodnoceny byly také různé další způsoby vyjádření aktivity onemocnění pomocí jiných skórovacích systémů (BILAG) či pouze závažné formy reaktivity, a přestože numericky bylo vždy vyšší riziko při vysazení MMF než při ponechání dávky, intervaly spolehlivosti se překrývaly a rozdíly nebyly statisticky významné. Kumulativní dávka kortikosteroidů v čase se mezi skupinami nelišila. Výskyt nežádoucích účinků byl stejně častý v obou skupinách (90 % při ponechání dávky MMF vs. 88 % při vysazení), ale infekce byly při ponechání MMF častější (64 %) než při jeho vysazení (46 %).

Závěrem autoři shrnují, že vysazení mykofenolát-mofetilu u pacientů se stabilním SLE není významně inferiorní vůči ponechání udržovací terapie. Odhady rizika reaktivity a vzestupu rizika po vysazení terapie mohou pomoci k individuálnímu rozhodování i diskusi s pacienty.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

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

Terapie mykofenolát-mofetilem je dnes široce doporučována jak v indukční, tak v udržovací fázi léčby lupusové nefritidy, i když rozhraní mezi těmito fázemi se dnes u LN spíše stírá.¹ Vzhledem k chronickému charakteru SLE/LN, opakovaným atakám „vzplanutí“ a „zklidnění“ onemocnění a častému výskytu extrarenálních projevů aktivity bývá v klinické praxi terapie SLE/LN běžně dlouhodobá a ani mnoho let podávaná terapie MMF není u SLE/LN žádnou výjimkou. I dle mezinárodních doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je doporučována celková délka imunosupresivní terapie u LN delší než u jiného autoimunitního onemocnění postihujícího ledviny, ANCA asociované vaskulitidy (dle současné verze KDIGO ≥ 36 měsíců pro LN a ≥ 21 měsíců pro ANCA),^{1,2} i když je zdůrazňováno, že je při vysazování imunosuprese nutné postupovat vždy individuálně. Dlouhodobá terapie MMF se může zdát bezpečnější a svým způsobem pohodlnější, má však také své nežádoucí účinky, zejména zvýšené riziko výskytu infekcí i malignit,³ podávat ji nelze u pacientek plánujících graviditu apod.

Téma ideálního načasování a bezpečnosti vysazení udržovací imunosupresivní terapie (v tomto případě mykofenolát-mofetilu u SLE) je tedy stále velmi aktuální a relativně málo prozkoumané. Problematice vysazování udržovací imunosuprese u LN se věnovala předchozí studie WIN-Lupus,⁴ která neprokázala non-inferioritu vysazení udržovací imunosupresivní terapie (azathioprinu nebo mykofenolát-mofetilu), naopak vysazení bylo spojeno s vyšším rizikem renálních relapsů i vyšším celkovým výskytem závažných relapsů. V nyní komentované studii naproti tomu nebyly rozdíly mezi vysazením a ponecháním terapie statisticky významné, i když numericky vyšší riziko reaktivity bylo po vysazení také patrné, a to zejména právě u pacientů s postižením ledvin. Jak ale autoři sami uvádějí, je také možné, že dlouhé trvání předchozí terapie (průměrně přes šest let podávání MMF) pacienty na vysazení

lépe „připravilo“ než 2–3 roky podávání terapie, kterou měli pacienti ve studii WIN-Lupus.

Na tomto místě lze připomenout studii REMAIN,⁵ která se věnovala problematice vysazení udržovací imunosupresivní terapie u ANCA asociované vaskulitidy (AAV). Pacienti v remisi AAV v ní byli randomizováni k vysazení imunosuprese do 24 měsíců nebo k jejímu pokračování do 48 měsíců. Skupina pacientů, kde byla terapie vysazena dříve, měla nižší výskyt nežádoucích účinků, ale vyšší výskyt relapsů, a na konci sledování navíc vyšší výskyt selhání ledvin. Právě dlouhodobější sledování by i v komentované studii u SLE (kde trvalo jen 60 týdnů) mohlo více potvrdit či naopak vyloučit zjištěné závěry, napomoci by mohl i vyšší počet zařazených pacientů (nejen) s lupusovou nefritidou.

Jedním z hlavních závěrů studie je ale v každém případě potvrzení známé nejistoty, kterou při hodnocení aktivity SLE/LN máme, a nedostatek biomarkerů, které by ji spolehlivě odrážely,⁶ navíc, co platí pro skupinu obecně, nemusí platit pro jednotlivce. V předchozí studii věnované problematice opakovaných biopsií u pacientů s LN bylo prokázáno, že dosažení klinické odpovědi nemusí být spojeno s vymizením aktivity v biopsii, a naopak remise v biopsii může být doprovázena klinickými známkami aktivity.⁷ Autoři ze stejného centra také publikovali práci, kde ukázali na možný význam opakované biopsie pro rozhodnutí o vysazení udržovací terapie,⁸ nevýhodou je však nutnost opakovaného invazivního výkonu.

Obecně lze shrnout, že mykofenolát-mofetil je možné v klidné fázi SLE/LN bezpečně vysadit, ale po vysazení dojde k mírnému zvýšení rizika reaktivity choroby. Postup by tak měl být vždy konzultován s pacientem a při rozhodování zvážen poměr zvýšení rizika další reaktivity onemocnění proti přínosu vysazení terapie a poklesu rizika nežádoucích účinků. Biomarkery umožňující lepší posouzení (i mírné, doutnající či reziduální) aktivity by nám pak v budoucnu mohly napomoci při našem klinickém rozhodování u této velmi heterogenní choroby.

LITERATURA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1–S69.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71–S116.
- Svobodova B, Hrušková Z, Rysava R, Tesař V. Brain diffuse large B-cell lymphoma in a systemic lupus erythematosus patient treated with immunosuppressive agents including mycophenolate mofetil. *Lupus* 2011;20:1452–1454.
- Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1420–1427.
- Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662–1668.
- Mejia-Vilet JM, Turner-Stokes T, Houssiau F, Rovin BH. Kidney involvement in systemic lupus erythematosus: From the patient assessment to a tailored treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2023 Dec 26;101925. doi: 10.1016/j.berh.2023.101925
- Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1338–1344.
- Malvar A, Alberton V, Lococo B, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int* 2020;97:156–162.

Kombinace genotypu a délky polycystické ledviny vztažené na výšku z ultrazvuku predikuje rychlou progresi autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Chen EWC, Chong J, Valluru MK, et al. Combining genotype with height-adjusted kidney length predicts rapid progression of ADPKD.

Nephrol Dial Transplant 2024;38:1–11.

KLÍČOVÁ SLOVA: genotyp – polycystóza – progresi – velikost ledviny

Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, s prevalencí v populaci 1 : 1 000. Jedná se o čtvrtou nejčastější příčinu chronického selhání ledvin, pacienti s ADPKD tvoří 8–10 % pacientů s chronickým renálním selháním. Klinický průběh onemocnění je charakterizován velkou interfamiliární, ale i intrafamiliární variabilitou. Stanovení rizik progresi ADPKD je důležité pro jednotlivého pacienta. Dále je u pacientů s předpokládanou rychlou progresí onemocnění možné zahájení léčby ADPKD tolvaptanem.

Jednalo se o retrospektivní průřezovou studii u 618 pacientů s ADPKD, kteří byli v letech 2010–2021 sledováni v nemocnici v Sheffieldu. Průměrná doba sledování činila 11,11 roku a 123 pacientů (19,9 %) dospělo během sledování do selhání ledvin. Muži tvořili 50 %, ženy 50 %, průměrný věk stanovení diagnózy dosahoval 37,16 ± 19,59 roku. Pozitivní rodinnou anamnézu stran ADPKD mělo 73 % pacientů. Diagnóza ADPKD byla stanovena na podkladě ultrazvukových kritérií dle Peie a Ravina, v případech negativní rodinné anamnézy bylo vyžadováno minimálně deset cyst na ultrazvuku ledvin. Dále byly analyzovány vstupní hodnoty kreatininu, kyseliny močové, renální funkce z rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), hypertenze a komplikace onemocnění jako hypertenze, makroskopická hematurie, infekce cyst, nefrolitiáza. Odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) > 60 ml/min/1,73 m² mělo vstupně 61 % pacientů.

Mutační analýza genů *PKD1* a *PKD2* byla provedena u 549 (89 %) pacientů. U pacientů s negativním výsledkem bylo doplněno celogenomové sekvenování. Mutace byly rozděleny na truncační (T) mutace genu *PKD1* (vedou-

cí ke kratšímu proteinu), na netruncační mutace genu *PKD1* (NT), mutace *PKD2*, varianty nejasného významu (VUS), nezjištěné mutace (NMD) a komplexní změny genů (CGI). Délka polycystických ledvin změřená ultrazvukem byla spočtena jako průměr délky pravé a levé ledviny, dále převedena z výšky pacienta na jeden metr výšky. Pokles eGFR dle CKD-EPI nižší než 2,5 ml/min/1,73 m²/rok byl definován jako pomalá progresi ADPKD, vyšší než 2,5 ml/min/1,73 m²/rok jako rychlá progresi onemocnění a vyšší než 5 ml/min/1,73 m²/rok jako velmi rychlá progresi ADPKD.

Asymptomatických bylo 37 % pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza při screeningu v rodině s ADPKD, nejčastějšími symptomy byly bolest v lumbální oblasti nebo břicho (40 %). Hypertenze byla přítomna u 65 % pacientů, u 21,3 % pacientů mladších 20 let. U mužů se ADPKD prezentovalo později než u žen (47 let vs. 42 let), ale měli již nižší eGFR (63,9 ml/min/1,73 m² vs. 83,7 ml/min/1,73 m²). U mužů byla častější hypertenze a hyperurikemie. U žen byly častější problémy s bolestmi a plností břicha jako iniciační manifestace, dále u nich byly častější močové infekce.

Mutace *PKD1* byla nalezena u 52 % pacientů (T varianty – 59 %, NT varianty – 41 %), u 19 % pacientů byly zjištěny mutace v genu *PKD2*. VUS byly přítomny u 38 pacientů, u 7 pacientů byly nalezeny mozaiky nebo mutace ve více genech. Žádné patogenní varianty nebyly zjištěny u 17 % pacientů. Mutace *PKD1* byly spojeny s časnějším věkem stanovení diagnózy (27,94 roku vs. 35,76 roku). Nejnižší byla eGFR v páté dekádě u pacientů s genotypem *PKD1*-T (40,94 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s genotypem

PKD1-NT a PKD2 (57,86 a 61,35 ml/min/1,73 m²). Pacienti s genotypem PKD1-T měli nejrychlejší pokles eGFR – 4,6 ml/min/1,73 m²/rok – ve srovnání s ostatními mutacemi. Pacienti s genotypem PKD1-NT a pacienti s PKD2 měli obdobný pokles eGFR – 2,2 a 2,1 ml/min/1,73 m²/rok.

Lineární regresí byla zjištěna signifikantně pozitivní korelace mezi délkou ledviny a věkem vzhledem k potvrzené mutaci. Pacienti s genotypem PKD1-T, PKD1-NT, PKD2 měli vstupně významně větší ledviny než pacienti, u nichž mutace nebyla zjištěna (8,9, 8,2 a 8,3 cm/m vs. 7 cm/m). U pacientů s pomalou progresí ADPKD byla délka ledvin v průměru 8,95 ± 2,19 cm/m, u pacientů s rychlou progresí 9,85 ± 1,77 cm/m a u pacientů s velmi rychlou progresí 10,68 ± 2,4 cm/m. Kombinace mutace a délky ledviny vyka-

zuje 88% pozitivní prediktivní hodnotu a 89% specifitu pro rychlý pokles eGFR, což je významně vyšší než při hodnocení jednotlivých parametrů.

Závěrem této analýzy bylo zjištění, že genotyp PKD1-T měl nejsilnější vliv na pravděpodobnost poklesu renální funkce. Při multivariantské regresní analýze byly jako nezávislé prediktory rychlé progresy ADPKD stanoveny genotyp PKD1-T a rozměr polycystických ledvin dle ultrazvuku nad 9,5 cm/m. Kombinace obou faktorů zvyšuje významně pozitivní prediktivní hodnotu rychlé progresy ADPKD u pacientů starších 40 let. Pozitivní prediktivní hodnota dosažení selhání ledvin do 60 let byla 100 % a negativní prediktivní hodnota 42 %. Pacienti bez detekované jednoznačné mutace měli pomalou progresi ADPKD.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

ADPKD je onemocnění s velkou variabilitou klinického průběhu mezi rodinami, ale i v rámci jedné rodiny. Stanovení prognostických faktorů je velmi důležité pro individuálního pacienta. Dále u pacientů s předpokládanou rychlou progresí ADPKD vždy zvažujeme možnost léčby tolvaptanem.

Pacienti s ADPKD s mutacemi v genu PKD1 dosahují selhání ledvin v průměru v 58 letech, pacienti s mutacemi v genu PKD2 v 79 letech. Ze studie GENKYST vyplynulo, že pacienty s mutacemi PKD1 je nutno rozlišit na pacienty s mutacemi vedoucími ke kratšímu polycystinu (trunkační mutace) se selháním ledvin v průměru ve věku 55,6 roku a na pacienty s netrunkačními mutacemi (nejčastěji záměna aminokyseliny) se selháním ledvin v průměru ve věku 67,9 roku. Jedno z prognostických schémat – PROPKD (Predicting Renal Outcomes in Polycystic Kidney Disease) – je založeno na zhodnocení typu mutace v genu PKD1 a základních klinických informací (pohlaví, věk diagnózy hypertenze, věk prvních komplikací, jako je makroskopická hematurie, infekce cyst, bolest v bedrech).¹

U pacientů s ADPKD narůstá objem polycystických ledvin, zatímco eGFR bývá dlouho zachována nebo jen pomalu klesá. Dochází ovšem k hyperfiltraci ve zbylých glomerulech a v určitý okamžik po vyčerpání kompenzačních mechanismů nastává relativně rychlý pokles glomerulární filtrace. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) sledovalo 241 pacientů s ADPKD magnetickou rezonancí (MR) ledvin více než 13 let. Na podkladě velikosti polycystických ledvin dle MR v určitém věku byl predikován nárůst objemu polycystických ledvin v dalších letech (Mayo klasifikace). Jako pacienti s rychlejším předpokládaným poklesem byli definováni pacienti ve třídě 1C (nárůst 3–4,5 % objemu ročně), D (nárůst 4,5–6 % objemu ročně), E (nárůst na 6 % objemu ročně).² Objem polycystických ledvin hodnocený MR (hodnocený automaticky programem nebo výpočtem) se stal

prognostickým biomarkerem u ADPKD. Je používám v řadě klinických studií, protože MR je schopna hodnotit změny objemu polycystických ledvin již po šesti měsících. Nevýhodou v klinické praxi je nutnost hodnocení objemu polycystických ledvin MR zkušeným radiologem zaměřeným na danou problematiku, drahé hodnotící programy, náročnost vyšetření pro pacienta. Možnost použití délky polycystických ledvin hodnocené ultrazvukem jako prognostického faktoru progresy je jednodušší pro pacienta, dostupnější a levnější.

Původně byly tyto třídy Mayo klasifikace polycystických ledvin dle MR využívány v doporučeních ke stanovení progresy ADPKD před zahájením léčby tolvaptanem. MR a zejména její hodnocení není rutinním vyšetřením u ADPKD, proto v posledních doporučeních z roku 2022 je jako hlavní kritérium progresy hodnocen pokles eGFR dle CKD-EPI nad 3 ml/min/1,73 m² během posledních čtyř let sledování.³ U mladých pacientů v CKD 2 (eventuálně 1) s obrovskými polycystickými ledvinami (třída 1D, E dle Mayo klasifikace) je možné o léčbu tolvaptanem požádat i v pojišťovně v České republice.

Závěrem tohoto sledování bylo, že kombinace genotypu (mutací vedoucích ke kratšímu polycystinu) a velikosti polycystických ledvin změřené na běžně dostupném ultrazvuku (nad 9,5 cm/m) zvyšuje významně pozitivní prediktivní hodnotu rychlé progresy ADPKD u pacientů starších 40 let. Pozitivní prediktivní hodnota dosažení selhání ledvin do 60 let činila dokonce 100 % a negativní prediktivní hodnota 42 %. Tyto prediktivní hodnoty byly dokonce vyšší než při použití MR k měření objemu polycystických ledvin v rámci Mayo klasifikace. Přímá mutační analýza genů PKD1 a PKD2 za použití nových sekvenčních technik je nyní pro pacienty s ADPKD běžně dostupná, výsledek je většinou k dispozici do šesti měsíců. Pacienti s mutacemi PKD1 vedoucími ke kratšímu polycystinu by měli vždy být zvažováni jako kandidáti léčby tolvaptanem.

LITERATURA

1. Cornec-Le Gall E, Gitomer B, Chapman A, et al. Determinants of disease variability in ADPKD: insights from a cohort of 1634 PKD1 patients. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(Suppl.):766A.
2. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479–486.
3. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:825–839.

Vliv vysazení inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu v porovnání s blokátorem angiotenzinových receptorů (studie STOP ACEi) u pacientů s pokročilým a progresivním chronickým onemocněním ledvin

Bhandari S, Mehta S, Khawaja A, et al. Evaluation of the stopping angiotensin converting enzyme inhibitor compared to angiotensin receptor blocker (STOP ACEi trial) in advanced and progressive chronic kidney disease.

Kidney Int 2024;105:200–208.

KLÍČOVÁ SLOVA: blokátor angiotenzinových receptorů - chronické onemocnění ledvin - inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu - pokles odhadované glomerulární filtrace

Inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) zahrnují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) a blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) zpomalují pokles renální funkce u pacientů s mírným až středně závažným chronickým onemocněním ledvin (CKD). U pacientů s pokročilým CKD jejich ponechání nebo vysazení, na základě výsledků multicentrické randomizované kontrolované studie STOP ACEi, nemá vliv na rychlost poklesu renální funkce během tří let, na vývoj do terminálního selhání ledvin (ESRD) ani neovlivňuje čas nutnosti zahájení dialyzační léčby. Mechanismus účinku jednotlivých skupin léků je odlišný. ACEi snižují produkci angiotenzinu II a zabráňují degradaci vazopresinu bradykininu, ARB se vážou na angiotenzinové receptory I. Vzhledem k rozdílnému biologickému účinku je tedy možné, že efekt na progresi renální dysfunkce se mezi oběma skupinami liší. Cílem komentované subanalýzy studie STOP ACEi bylo posoudit efekt vysazení ACEi a ARB v každé skupině zvlášť.

V multicentrické nezaslepené randomizované kontrolované studii STOP ACEi byli pacienti s pokročilým a progresivním chronickým onemocněním ledvin randomizováni k vysazení nebo pokračování léčby inhibitory RAS. Primárním výsledným ukazatelem byla odhadovaná

glomerulární filtrace (eGFR) ve třetím roce. Sekundárním výsledným ukazatelem byl vývoj terminálního selhání ledvin, pokles eGFR o 50 % nebo zahájení dialyzační léčby, hospitalizovanost, vývoj krevního tlaku, fyzická výkonnost a kvalita života. Do studie byli zahrnuti pacienti starší 18 let s eGFR nižší než 0,5 ml/s/1,73 m², s poklesem eGFR o $\geq 0,03$ ml/s/1,73 m²/rok v předchozích dvou letech a užívající ACEi, ARB nebo obě léčiva déle než šest měsíců. Vylučovacími kritérii byly nekontrolovaná hypertenze, anamnéza infarktu myokardu nebo mozkové příhody v předchozích šesti měsících, onemocnění ledvin vyžadující léčbu imunosupresí nebo náhradou funkce ledvin včetně dialýzy nebo transplantace. Pro potřeby komentované subanalýzy byla alokační kritéria celkové randomizace ponechána, ale jednotlivé skupiny pacientů užívající terapii ACEi nebo ARB neměly randomizovanou kontrolní ramena, pouze v rámci celku. Primárním výsledným ukazatelem *post hoc* analýzy byla hodnota eGFR ve třetím roce vypočtená pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Sekundární výsledný ukazatel představovaly doba vývoje do ESRD a výsledný ukazatel složený z poklesu eGFR > 50 %, rozvoje ESRD nebo zahájení náhrady funkce ledvin (RRT), dále hospitalizovanost, kardiovaskulární příhody a mortalita. Intention-to-treat

analýza byla adjustována na parametry základní studie (věk, diabetes, střední arteriální tlak, proteinurie, eGFR). Osm pacientů z původní studie bylo vyřazeno pro nedostatek dat nebo pro souběžnou léčbu ACEI a ARB.

Do studie STOP-ACEI bylo randomizováno 411 pacientů, pro účely *post hoc* analýzy byla využita data 403 pacientů: 99 pacientů užívajících ACEI a 104 pacientů léčených ARB v rameni s vysazením RAS; 123 pacientů na ACEI a 77 užívajících ARB v rameni s pokračováním RAS. Vstupní charakteristiky ve všech čtyřech skupinách (léčba ACEI, ARB v obou ramenech [s RAS, bez RAS]) se nelišily. Medián věku byl 61,4–64,1 roku, průměrná hodnota kreatininu 312–322 $\mu\text{mol/l}$, průměrná eGFR 17,7–17,9 ml/min/1,73 m^2 . Odhadovaná eGFR ve třetím roce u 222 pacientů léčených při randomizaci ACEI byla $10,4 \pm 1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ve skupině s přerušením léčby a $12,0 \pm 0,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacientů pokračujících v léčbě. U 181 pacientů randomizovaných do ramene ARB byla u eGFR po 36 měsících $9,7 \pm 0,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ve skupině s ukončenou léčbou a $10,2 \pm 1,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ve skupině pokračující v léčbě. U pacientů po vysazení inhibitorů RAS byl patrný pokles eGFR o 9,1 ml/min/1,73 m^2 ; u těch, kde bylo v léčbě pokračováno, byl pokles podobný – 7,6 ml/min/1,73 m^2 . Průměrný rozdíl mezi skupinou s vysazenou léčbou inhibitory RAS ve srovnání s pokračující léčbou inhibitory RAS tak činil 0,5 $\text{ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$. V podanalýze skupin s ACEI a ARB byl pokles podobný. Do ESRD nebo RRT dospělo

během sledovaného tříletého období 65 % pacientů, kterým byl vysazen po randomizaci ACEI, v porovnání s 54 % pacientů, kterým byl ACEI ponechán. Ve skupině s ARB dospělo do terminálního selhání ledvin nebo RRT 60 % pacientů bez ohledu na to, zda byl ARB ponechán, či vysazen. Kompozitního výsledného ukazatele (vývoj ESRD, zahájení RRT nebo pokles eGFR $> 50 \%$) dosáhlo 71 % pacientů ve skupině s vysazením ACEI po randomizaci, 59 % s pokračující léčbou ACEI, 65 % pacientů po vysazení ARB a 69 % podstupujících léčbu ARB. Výskyt kardiovaskulárních příhod byl ve všech čtyřech skupinách podobný vyjma hypertenze, která byla častější ve skupinách pacientů s vysazeným ACEI nebo ARB. Hospitalizovanost byla vyšší u pacientů randomizovaných do ramene ACEI a pokračujících v terapii než u pacientů s vysazenými ACEI. V rameni s ARB byla naopak vyšší četnost hospitalizací u pacientů, u nichž byly ARB vysazeny.

Závěrem, v *post hoc* analýze studie STOP ACEI nebyl nalezen vliv ponechání nebo vysazení ACEI ani ARB na rozdíl v poklesu eGFR během tříletého sledování u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí. Rychlost poklesu eGFR mezi pacienty s pokračující nebo vysazenou léčbou ACEI i ARB se nelišila. Pacienti léčení ACEI po jejich vysazení dospěli do ESRD nebo k zahájení RRT častěji než pacienti, u kterých byla tato léčba ponechána. U pacientů léčených ARB nemělo vysazení či ponechání těchto léčiv vliv na vývoj renální dysfunkce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Inhibitory renin-angiotenzinového systému patří u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a proteinurií mezi základní kameny léčby. Na základě robustních dat jsou inhibitory RAS v doporučeních pro léčbu arteriální hypertenze u pacientů s CKD a proteinurií (CKD G1–G4, A3) konzistentně uváděny jako antihypertenziva první volby zpomalující progresi chronického onemocnění ledvin. Ve studii RENAAL losartan u 1 513 diabetiků 2. typu s CKD a albuminurií zlepšil kompozitní výsledný ukazatel zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, ESRD nebo úmrtí o 16 % proti placebo.¹ V Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial byla léčba irbesartanem u 1 715 diabetiků 2. typu s albuminurií a CKD spojena se zpomalením progresu CKD do ESRD oproti placebo nebo léčbě s amlodipinem.² Ramipril ve studii AASK podávaný Afroameričanům s vaskulární nefrosklerózou v porovnání s metoprololem nebo amlodipinem vedl ke snížení rizika výsledného ukazatele složeného z poklesu eGFR $> 50 \%$, ESRD nebo úmrtí o 22 %, respektive 38 %.³ Protektivní vliv blokády RAS na renální funkci u nediabetiků s CKD a mírnou albuminurií již není tak přesvědčivý, proto je preference léčby ACEI nebo ARB jako první linie léčby arteriální hypertenze u nediabetiků s CKD G1–G4, A2 pouze navrhována.⁴

O bezpečnosti a účinnosti léčby RAS u pacientů s pokročilým CKD bylo dlouho polemizováno. V malých observačních

studiích byl patrný vzestup glomerulární filtrace (GFR) po vysazení inhibitorů RAS, což vedlo k hypotéze, že pokračující léčba inhibitory RAS může u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí vést k akceleraci vývoje do ESRD. Tyto domněnky byly podporovány hemodynamickým efektem inhibitorů RAS manifestujícím se při zahájení léčby, kdy přechodně může dojít ke změnám GFR. Jasně výsledky nepřinesla ani velká observační studie ze švédského registru, ve které sice vysazení inhibitorů RAS vedlo ke zvýšení mortality v pěti letech o 13,6 % a zvýšení rizika vzniku významných kardiovaskulárních příhod o 11,9 %, nicméně riziko nutnosti zahájení náhrady funkce ledvin kleslo o 8,3 %.⁵ V klinické praxi je léčba inhibitory RAS u pacientů s pokročilou dysfunkcí ledvin stále běžně ukončována. Významným mezníkem v této otázce byla studie STOP ACEI publikovaná v roce 2022.⁶ Jedná se o první randomizovanou studii zahrnující pacienty s pokročilým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m^2 , která se zaměřuje na vývoj renální funkce s ohledem na ponechání nebo vysazení inhibitorů RAS. Po vysazení inhibitorů RAS nedošlo u těchto pacientů ke klinicky významnému zvýšení eGFR ani v rámci celého souboru, ani v podskupinách pacientů s ohledem na diabetický status, proteinurií, krevní tlak, věk nebo závažnost renálního onemocnění při vstupu

do studie. Počet pacientů, kteří dospěli během tříletého sledování do ESRD, se mezi oběma skupinami nelišil, stejně tak frekvence kardiovaskulárních příhod nebo úmrtí.

V komentované post hoc analýze se autoři zaměřují na skupiny léků ACEI a ARB jednotlivě. Mechanismus účinku obou skupin se liší. Angiotenziny jsou peptidové hormony odvozené od proteinového prekursoru angiotenzinogenu. Syntéza angiotenzinu probíhá za přítomnosti angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Hlavním efektem renin-angiotenzinové kaskády je angiotenzin II, který může být syntetizován i bez účasti ACE. Angiotenzinogen je syntetizován v játrech a uvolňován do krevního systému, kde je pomocí reninu secernovaného juxtaglomerulárními buňkami ledvin rozštěpen za vzniku angiotenzinu I. Z angiotenzinu I v plicích reakcí katalyzovanou ACE vzniká angiotenzin II. ACE rozkládá i bradykinin. Dalším proteolytickým štěpením vzniká angiotenzin III a IV. Angiotenzinové receptory AT se nacházejí zejména v mozku, srdci, nadledvinách, ledvinách, cévách, ovariích a pravděpodobně v dalších tkáních. V ledvinách angiotenzin II stimuluje tubulární reabsorpci sodíku a vazokonstrikci eferentní arterioly. Zároveň inhibuje uvolňování reninu ledvinami. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory angiotenzinových receptorů jsou skupiny léků, které působí buď inhibicí produkce angiotenzinu II, nebo blokováním účinku angiotenzinu II na receptor AT₁. Inhibitory RAS mají řadu příznivých účinků na kardiovaskulární fyziologii včetně zlepšení endotelální funkce, snížení fibrózy myokardu, regrese hypertrofie levé komory a zlepšení systolické funkce levé komory. Užívání těchto tříd léků zlepšuje funkci a prognózu u celé řady kardiovaskulárních onemocnění včetně srdečního selhání, hypertenze, cévní mozkové příhody a ischemické choroby srdeční. ACEI inhibují formaci angiotenzinu II a degradaci bradykininu, což zvyšuje koncentraci angiotenzinu I a vede ke zvýšené aktivitě bradykininu. ARB selektivně brání vazbě angiotenzinu II na receptory AT₁, zvyšují expresi receptorů AT₂ a AT₄. Obě léčiva zabráňují negativnímu vlivu nadprodukce angiotenzinu II na kardiovaskulární systém. Stimulace receptorů AT₂ při léčbě ARB může zvyšovat riziko ruptury aterosklerotických plaků zvýšením hodnoty metaloproteinázy 1 a mít proinflamatorní účinky, aktivace receptorů AT₄ může prostřednictvím uvolňování aktivátoru plazminogenu typu 1 akcentovat výskyt akutního koronárního syndromu. Co se týče kardiovaskulární mortality a morbidity, je léčba ACEI upřednostňována. ARB redukují proteinurii, indukují dilataci eferentní arterioly v glomerulu.⁷ Protože k dilataci přispívá

i zvýšená koncentrace bradykininu způsobená ACEI, lze hypotetizovat, že by ARB mohly mít menší vliv na glomerulární hemodynamiku než ACEI. Tak by ARB mohly na jedné straně méně negativně ovlivňovat glomerulární filtraci než ACEI u pacientů s renálním poškozením, ale na straně druhé by mohly být méně efektivní ve zpomalení renálního poškození u pacientů s diabetem. Přes tyto teoretické hypotézy rozdílný vliv ACEI a ARB na redukci proteinurie a filtrační frakce nebyl potvrzen.

Metaanalýza 119 randomizovaných studií s téměř 65 tisíci účastníky s eGFR < 1 ml/s/1,73 m² porovnávající ACEI a ARB vzájemně, s placebem a s aktivními kontrolami ukázala snížení rizika selhání ledvin a vzniku kardiovaskulárních příhod. ACEI v porovnání s ARB významněji snižovaly riziko renálního selhání, mortality z kardiovaskulárních příčin a mortality ze všech příčin.⁸ Další metaanalýza 44 randomizovaných kontrolovaných studií u nedialyzovaných pacientů s CKD G3–G5 léčených inhibitory RAS publikovaných v síti MEDLINE, EMBASE a Cochrane Library Database ukázala, že monoterapie ACEI snižuje riziko renálních příhod (definovaných jako kompozit ze: zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, 50% pokles v GFR, vývoj ESRD), kardiovaskulárních příhod (kompozit ze: fatální nebo nefatální infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), úmrtí z kardiovaskulárních příčin či mortality ze všech příčin.⁹ Problémem je, že studované populace pacientů většiny dostupných studií jsou ve stadiu onemocnění ledvin CKD G3–G5 bez specifikace závažnosti onemocnění. V komentované studii jsou zahrnuti pacienti s pokročilou renální dysfunkcí, limitací nicméně je, že byli zahrnuti pacienti, kteří při vstupu do studie užívali inhibitory RAS, tudíž je vzhledem ke všeobecné praxi možné, že rizikovější pacienti s ohledem na progresi renálního onemocnění byli pro dřívější vysazení této medikace ze studie vyloučeni. V komentované studii bylo přerušeno léčení ACEI při porovnání s přerušeno léčení ARB asociováno s vyšší incidencí progresu do ESRD nebo nutností RRT. Toto nebylo patrné pro ukončení léčení ARB, což mohlo být ovlivněno malým počtem pacientů.

Post hoc analýza studie STOP ACEi podporuje příznivý vliv ponechání inhibitorů RAS v léčbě pacientů s pokročilým nebo progresivním chronickým onemocněním ledvin, který byl patrný ve výsledcích hlavní studie. Přestože rozdíl mezi pacienty léčenými ACEI a ARB nebyl významný, výsledky naznačují, že benefit pokračující léčby ACEI i s ohledem na mortalitu z kardiovaskulárních příčin je pravděpodobně vyšší než u ARB.

LITERATURA

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;20:345:861–869.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
3. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
4. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:559–569.
5. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:424–435.
6. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al.; STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022;387:2021–2032.

7. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649–1654.
8. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67:728–741.
9. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs* 2020;80:797–811.

Sevelamer v predialýze může snižovat mortalitu, avšak my tuto možnost našim pacientům neposkytujeme

Molina P, Molina MD, Carrero JJ, et al. Sevelamer Use and Mortality in People with Chronic Kidney Disease Stages 4 and 5 not on Dialysis.

J Clin Med 2023;12:7631.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD 4–5 – fosfatemie – mortalita – predialýza – prognóza – sevelamer – vazače fosfátů v gastrointestinálním traktu

Prospektivní studie (12 nefrologických pracovišť ve Španělsku, celkem 966 dosud nedialyzovaných pacientů s funkčním stadiem CKD 4–5) porovnává laboratorní, klinická a mortalitní data při užívání dvou různých vazačů fosfátů v gastrointestinálním traktu.

Po celou dobu sledování (medián 29 měsíců) užívali pacienti stejný vazač fosfátů. Skupinu léčenou výhradně sevelamer-karbonátem tvořilo 155 osob (průměrný věk 68,3 roku); kalciové vazače (kalcium-karbonát či kalcium-acetát) užívalo celkem 811 osob (průměrný věk 69,9 roku).

Pacienti léčení sevelamerem měli vstupně nižší odhadnutou vylučovací funkci ledvin a vyšší zastoupení CKD 5 (44 % oproti 23 %, $p < 0,001$). Koncentrace imunoreaktivního parathormonu (iPTH) byly přibližně na dvojnásobku horní referenční meze (tedy v non-toxickém pásmu) a byly mírně, avšak statisticky významně vyšší při léčbě sevelamerem (164 pg/ml vs. 130 pg/ml). V této skupině byla mírně, ale opět statisticky významně vyšší i fosfatemie (4,2 mg/dl vs. 4,0 mg/dl, převodní koeficient na mmol/l je 0,3229; tj. vždy normofosfatemie, hodnoty frakční exkrece fosforu [FEx_P] však neuvedeny). Přibližně 40 % pacientů bylo léčeno látkami stimulujícími erytropoezu (ESA); inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) byly podávány přibližně dvěma třetinám pacientů (více v non-sevelamerové skupině). V obou skupinách byla normální acidobazická rovnováha (standardní hyd-

rogenkarbonáty 24 mmol/l). Znamky zánětu (hodnoty C-reaktivního proteinu [CRP]) byly nízké.

V průběhu studie zemřelo 191 osob (= 19 % všech pacientů); mortalita z kardiovaskulárních příčin představovala 53 % ze všech úmrtí (95 osob). Relativní riziko celkové mortality u pacientů léčených sevelamerem činilo 0,44 ve srovnání s léčbou kalciovými vazači (95% interval spolehlivosti [CI] 0,22–0,88); pro kardiovaskulární mortalitu bylo toto riziko 0,37 (95% CI 0,18–0,75), oba tyto rozdíly jsou statisticky významné. Výsledky byly zpracovány i se zohledněním dalších proměnných, zejména těch, ve kterých se skupiny vstupně lišily (včetně demografie, komorbidit, medikace a laboratorních nálezů), a nižší riziko mortality pro sevelamer se ještě zdůraznilo (0,37 pro celkovou mortalitu a 0,28 pro mortalitu z kardiovaskulárních příčin, $p < 0,005$).

K interpretaci dat komentované studie je ještě třeba doplnit, že mortalita ve skupině léčené sevelamerem byla nižší i po zohlednění méně příznivých charakteristik této skupiny (vyšší fosfatemie, vyšší hodnota PTH, nižší zbývajících funkce ledvin a nižší sérová koncentrace albuminu).

Limitací studie může být počáteční výběr pacientů k léčbě (bez randomizace, na uvážení lékaře), a protože studie nebyla randomizovaná, nelze její výsledky považovat za průkaz, ale pouze za možnost. Autoři v závěru konstatují, že v situaci nedostatku důkazů jsou data důležitá, a navrhnou sevelamer jako terapii první volby v predialýze.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Výběr komentovaného článku byl ovlivněn pragmaticky. Práce dokládá (s omezením plynoucím z metodiky studie), že užívání sevelameru je v predialýze prognosticky příznivější než kalciové vazače fosfátů v gastrointestinálním traktu. Bohužel naši pacienti možnost léčby sevelamerem v predialýze nemají.

Zatímco pro hemodialyzované pacienty je příznivý efekt sevelameru, resp. nekalciových vazačů v porovnání s kalciovými dostatečně doložen a v praxi ho hojně využíváme, podat v predialýze nekalciové vazače v České republice dle pravidel nelze; viz jejich preskripční omezení.

Omezení preskripce sevelameru v predialýze je pro naše pacienty z klinického pohledu nepříznivé. Víme, že vzestup hodnoty PTH nastává již ve stadiu CKD 3a, a vzestup koncentrací fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) dokonce ještě dříve. Pro účinnou prevenci později již těžko řešitelných důsledků poruchy minerálové homeostázy a kostního metabolismu je třeba začít s restrikcí fosforu v dietě již v časných stádiích chronického onemocnění ledvin (CKD). Avšak v predialýze samotné omezení příjmu fosforu není dostatečně účinné. Námitky, že až do pokročilého stadia CKD je sérová koncentrace fosforu v normě, neobstojí. Víme, že cenou za zvýšenou močovou frakční exkreci fosforu je hyperparatyreóza, s postižením nejen kostní tkáně, ale s kardiovaskulárním postižením (viz kontext kostní a minerálové poruchy při chronických onemocněních ledvin [CKD-MBD]). Mimochodem již před řadou let byla navržena změna přístupu, jež spočívá v zavedení vazačů fosfátů v gastrointestinálním traktu relativně časně, a to bez ohledu na sérovou koncentraci fosforu.¹

Metaanalýza studií srovnávajících sevelamer s vazači s obsahem kalcia z roku 2016 shrnuje data u celkem 4 770 pacientů (z nich jen 12 % je dosud nedialyzovaných) léčených vazači fosfátů a ukazuje, že relativní riziko (RR) celkové mortality pro sevelamer je 0,54 (95% CI 0,32–0,93), zatímco kardiovaskulární riziko je sníženo statisticky nevýznamně (RR 0,33, 95% CI 0,07–1,64), tj. kalcium-karbonát není bez rizika.² Vyslovené u pacientů v predialýze, sledovaných po dobu téměř pěti let (879 osob léčených kalciovými vazači oproti 3 126 pacientů, kteří neužívali kalciové vazače, resp. žádné vazače), se sice mortalita nelišila, ale užívání kalciových přípravků bylo spojeno s padesátiprocentním nárůstem rizika kardiovaskulárních komplikací (RR 1,583, 95% CI 1,393–1,799).³

Analýza 11 randomizovaných studií (4 622 pacientů s CKD 3–5D) ukázala, že pacienti užívající nekalciové vazače fosfátů měli o 22 % nižší celkovou mortalitu ve srovnání s těmi, kteří měli kalciové vazače (RR 0,78, 95% CI 0,61–0,98).⁴

Další práce, kterou je vhodné zmínit, ukazuje, že kalciové vazače fosfátů v predialýze vedly nikoliv k úpravě fosfatemie, ale ke zvýšené zátěži kalcie.⁵

Pro úplnost ještě uvedeme odkaz na úplně původní práci, která ukázala pomalejší progresi koronárních kalcifikací při léčbě sevelamerem, šlo o pacienty hemodialyzované.⁶

Výsledky těchto i dalších studií ukazují, že kalciové vazače v predialýze jsou dvojsečné. Mohou sice korigovat případný deficit kalcia v organismu (kde z komplikovaných příčin klesá hodnota kalcitriolu, a tím i vstřebávání vápníku v gastrointestinálním traktu), ale jednak nikdy nevíme, kolik kalcia se vstřebá, a dále nevíme, kde se kalcium deponuje.

Sevelamer má kromě vazby fosfátů v zažívacím ústrojí i další účinky, zejména na lipidový profil, prozánětlivé markery a uremické toxiny. Váže žlučové kyseliny a tímto mechanismem snižuje koncentraci LDL cholesterolu (cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě). Systematické review a metaanalýza studií srovnávajících sevelamer a jeho pleiotropní účinky s ostatními vazači fosfátů v gastrointestinálním traktu byly nově publikovány v roce 2022. Mimo jiné byl při léčbě sevelamerem doložen významný pokles hodnoty glykosylovaného hemoglobinu, snížení hodnot LDL a celkového cholesterolu, a naopak vzestup hodnot HDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě) (vše na hladině významnosti < 0,001).⁷

Pokud bychom zvažovali, že důvodem limitace preskripce sevelameru v predialýze jsou chybějící data, byla by tato práce Moliny a spoluautorů průkopnická. Bohužel z hlediska čisté „evidence-based“ medicíny je její výpověď limitovaná. Přesto však je vhodné zmínit, že sevelamer v predialýze má minimálně u části pacientů své opodstatnění, resp. že kalciové vazače v predialýze nepředstavují výhodu, ale naopak mohou znamenat nevýhodu.

Cenovou nevýhodu sevelameru oproti „levnému“ kalcium-karbonátu zpochybnila zajímavá studie, kdy poměrně sofistikovanou metodou byl poměr cena versus zisk vyjádřen jako roky přidaného života („life-years“, resp. QALY): 5,27 QALY pro sevelamer versus pouze 3,54 QALY pro kalcium karbonát. Je tedy důležité srovnávat cenu nejen ve smyslu financí, ale i ve smyslu přidané hodnoty, tedy ve smyslu medicíny. Limitem aplikovatelnosti dat pro nás je, že studie vznikla v Malajsii. Avšak opačná data, že by kalcium bylo prognosticky či cenově výhodnější, literatura neuvádí.⁸

Jak uvedeno, výběr komentovaného článku byl pragmatický, s cílem poukázat na neutřesenou praxi v predialýze a dát vlastně i podnět k jejímu přehodnocení.

LITERATURA

1. Kuro-O M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:420–426.
2. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-

-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:232–244.

3. Tsai PH, Chung CH, Chien WC, et al. Effects of calcium-containing phosphate binders on cardiovascular events and mortality in predialysis CKD stage 5 patients. *PLoS One* 2020;15:e0241435.

4. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:1268–1277.
5. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959–966.
6. Chertow, GM, Burke, SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
7. Basutkar RS, Varghese R, Mathew NK, et al. Systematic review and metaanalysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney disease: Beyond phosphate control. *Nephrology* 2022;27:337–354.
8. Goh BL, Soraya A, Goh A, et al. Cost-effectiveness analysis for the treatment of hyperphosphatemia in predialysis patients: calcium based versus non-calcium based phosphate binders. *Int J Nephrol* 2018, Article ID 2138528.

Plicní embolie jako první příznak nefrotického syndromu – kazuistika

MUDr. Mariana Pšeničková

Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

KLÍČOVÁ SLOVA: membranózní glomerulonefritida – nefrotický syndrom – plicní embolie – trombofilní stav

Osmatřicetiletý muž, sváteční kuřák bez předcházejících komorbidit, zažívá během léta 2021 opakované stavy „oteklých těžkých nohou“, kterým však nepřikládá výraznější význam. Začátkem září 2021 však pro ostrou bodavou bolest levého podžebří s propagací do podbřišku a pro subjektivně pojatou suspekci na „bolest ledviny“ vyhledá péči urologa. Po vyloučení urologické příčiny obtíží je následně odeslán na spádovou internu k dovyšetření.

Zde je vstupní fyzikální vyšetření v normě, včetně saturace kyslíku při běžné oxygenometrii, později však se rozvíjí respirační insuficience I. typu. Laboratorně je zjištěna elevace C-reaktivního proteinu (CRP, 86 mg/l) a zvýšené hodnoty D-dimerů (2,287 mg/l). Rychle doplněná plicní CT angiografie ukazuje plicní embolii středního rozsahu (neobtékající embolus obturující segmentální větve plicní tepny pro převážnou část dolního laloku vlevo a difúzní nehomogenní alveolární opacity). Souběžně detekovaná proteinurie +++ a mikroskopická hematurie, spolu s hypoproteinémií (38,6 g/l) a hypalbuminemií (20,3 g/l), svědčí pro nefrotický syndrom. Byla zahájena antikoagulace nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v terapeutické dávce a postupně doplněna další vyšetření: ultrazvuk (UZ) hlubokých žil byl bez patologie, UZ břicha bez suspekce na novotvar, transezofageální echokardiografie (TEE) bez známek cor pulmonale. Během hospitalizace jednorázově nastala epizoda akcentované dušnosti, pro kterou byl podán bolus kortikosteroidů (uzavřeno jako exacerbace asthma bronchiale).

Pro nefrotický syndrom s metabolickými komplikacemi (hypogamaglobulinémie, nízké hodnoty tyreotropního hormonu [TSH], deficit vitamínu D) byl pacient po domluvě přeložen na Nefrologickou kliniku FN Hradec Králové. Při přijetí byly naměřeny tyto laboratorní hodnoty: S-kreatinin 75 $\mu\text{mol/l}$, S-urea 4,1 μmol a hodnoty glomerulární filtrace vypočtené na základě rovnice Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 1,836 ml/s/1,73 m²; celková bílkovina 49,4 g/l, S-albumin

24,2 g/l a CRP 43 g/l. Ztráty bílkoviny do moči byly 2,52 g/l (U-prot/U-krea 271 g/mol).

Druhý den po přijetí byla provedena biopsie nativní ledviny, která prokázala primární membranózní glomerulonefritidu s velmi diskrétní segmentální glomerulosklerózou. Test na přítomnost autoprotilátek anti-PLA2r byl pozitivní (titr 320), antifosfolipidové protilátky byly negativní. Indukční imunosupresivní léčba byla zahájena parentálními pulsy kortikosteroidů (methylprednisolon kumulativně 2 625 mg), ke kortikosteroidům byl přidán cyklosporin A. Po dvou týdnech pacienta propouštíme domů s normální funkcí ledvin, s poklesem proteinurie (zůstává 1,02 g/l, U-pro/U-krea 122,9 g/l) a bez známek zánětu (CRP 0,4 mg/l), se zavedenou imunosupresí, s antikoagulační léčbou (Eliquis 2 × 5 mg, doporučená doba podávání minimálně 3–6 měsíců), s nízkou dávkou blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), suplementací vitamínu D (vstupně deficit) a suplementací aminokyselin (Ketosteril).

Při časně ambulantní kontrole v nefrologické ambulanci pacient potvrzuje další subjektivní zlepšení. Funkce ledvin zůstává v normě, proteinurie dále klesá (U-pro/U-krea nyní 52 g/mol) a sérová koncentrace albuminu se prakticky normalizovala (38,4 g/l). V dalším období postupně deeskalujeme dávky kortikosteroidů a pacient se vrací do zaměstnání v plném úvazku. Hematologické vyšetření vyloučilo trombofilní stav a Eliquis byl vysazen angioletem po šesti měsících léčby. V dalším, téměř dvouletém nefrologickém sledování je pacient asymptomatický, nadále v dobrém stavu, bez komplikací, pouze pro verifikovanou senzitivní polyneuropatii dolních i horních končetin byl cyklosporin A nahrazen takrolimem. Močový nálezn byl klidný, bez proteinurie, pouze intermitentně byla zaznamenána mírná mikroskopická hematurie, test na přítomnost anti-PLA2r je negativní.

Po dvou letech od vstupní hospitalizace u nás přichází pacient náhle, akutně, pro výraznou dušnost, která trvá

přibližně měsíc, postupně progreduje a je již i klidová. Současné udává intermitentní palpitace a bolesti v pre-kordiu s propagací pod levou lopatku. Klinicky není hyperhydratován a otoky dolních končetin jsou mírné. Jsou odebrány laboratorní vzorky, které svědčí pro relaps onemocnění (proteinurie 5,52 g/l, U-pro/U-krea 222,6 g/mol, anti-PLA2r v titru 640, celkový imunoglobulin G [IgG] 2,49 g/l, celková bílkovina 52,9 g/l, S-kreatinin nadále však prakticky v normě, 80 µmol/l). Koncentrace imunopresiva (takrolimus) je 3,7 µg/l (dolní hranice normy). Hodnota D-dimerů 3,03 mg/l spolu s klinickou naléhavou symptomatologií ukazuje na možnost opětné plicní embolie a pacient je z tohoto důvodu ihned odeslán na kliniku urgentní medicíny. Plicní scintigrafie prokazuje dvojici klínovitých defektů (opět) vlevo, tedy recidivu plicní embolie, dle vyšetření FOCUS však bez známek dysfunkce pravé srdeční komory či plicní hypertenze.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mirko Kadlec

Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Cílem kazuistiky bylo uvést nejen celkem dobře známou skutečnost, že nefrotický syndrom je často komplikován tromboembolickými komplikacemi, včetně plicní embolie, ale že pacienta s nefrotickým syndromem mohou k lékaři vstupně přivést příznaky právě té tromboembolické komplikace.

Naším pacientem je mladý muž, sportovec, pracovní velmi vyčíslený a své příznaky nemoci zřejmě bagatelizující. V obou případech se totiž k lékaři dostavil až s velkými problémy, kde dominovala bolest na hrudi a dušnost, a to až klidová. Z rizikových známých faktorů pro plicní embolii (resp. tromboembolické riziko) lze uvést kouření. Vrozený trombofilní stav byl pozdějším vyšetřením vyloučen. Paradoxně ani v jednom případě nebyly přítomny charakteristické výrazné těstovité otoky. Močový nález byl však jednoznačný.

Primární manifestace plicní embolie s až navazující diagnózou nefrotického syndromu je překvapivě v literatuře popisována jen kazuisticky. V roce 2018 byla popsána chronická tromboembolická plicní hypertenze jako první manifestace nefrotického syndromu u pacienta ve věku 12 let. Nefrotický syndrom byl rozpoznán až při členění pátrání po trombofilní dispozici, a až toto pátrání zahrnuje vyšetření moči s nálezem velké proteinurie a hypoproteinemie. Následné biotické vyšetření prokázalo membranózní glomerulonefritidu. Po adekvátní imunopresivní léčbě odezněl nefrotický syndrom i plicní hypertenze.¹ Jiným příběhem je primomanifestace centrální trombózy a plicní embolie při jinak asymptomatickém nefrotickém syndromu, opět u dítěte, se vstupní diagnózou pneumonie, revidované až na podkladě nálezu nefrotické proteinurie.² Současné je vhodné zmínit, že plicní embolie se při nefrotickém syndromu vyskytuje podstatně méně často než u dospělých.³

Kazuistické sdělení popisuje příběh pacienta, u kterého byla primomanifestací nefrotického syndromu ischemická cévní

Po iniciální hospitalizaci na I. interní kardiologické klinice, kde byla zahájena antikoagulační terapie LMWH s pozdějším převedením na Eliquis, pacienta přebíráme k péči na lůžko nefrologické kliniky, kde podáváme opětovou indukční léčbu vysokodávkovanou parenterální kortikoterapií a zahajujeme pulsní léčbu cyklofosfamidem. Při zavedené léčbě se upravily příznaky plicní embolie i nefrotického syndromu a pacient byl dimitován. Pokračovala léčba kortikosteroidy *per os* a pulsní léčba cyklofosfamidem (kumulativně podáno 6 000 mg).

Při psaní tohoto textu je pacient v péči nefrologické kliniky necelé tři roky. I když trvá normální vylučovací funkce ledvin (S-kreatinin 73 µmol/l), plné remise dosaženo nebylo (proteinurie intermitentně s maximem 1 g/l s perzistující nepatrnou mikroskopickou hematurií), nyní dokonce s elevací hodnot anti-PLA2r. Postup léčby je nyní předmětem nové rozvahy.

mozková příhoda. Laboratorní nálezy ukázaly proteinurii dokonce více než 20 gramů/den, funkce ledvin byly v normě. Podrobné hematologické vyšetření ukázalo vysoké koncentrace fibrinogenu a snížené hodnoty proteinu S a antitrombinu III (oba poslední uvedené proteiny mohou mít, resp. mají při nefrotickém syndromu snížené hodnoty, neboť přecházejí do moči). I u tohoto pacienta byla příčinou nefrotického syndromu membranózní glomerulonefritida.⁴

Incidence tromboembolických komplikací při nefrotickém syndromu se pohybuje mezi 2–37 %.⁵

Patogeneze trombotických komplikací při nefrotickém syndromu je komplexní a lze ji shrnout pod termín nerovnováha mezi prokoagulačními a antikoagulačními ději. Zjednodušeně: k antikoagulačním faktorům patří antitrombin III (který se však ztrácí do moči), aktivní formy proteinů C a S a další, k přirozeně se vyskytujícím prokoagulačním faktorům se řadí fibrinogen, faktor V, faktor III, destičky a von Willebrandův faktor a další). Při nefrotickém syndromu jsou aktivovány i destičky. Ztráta albuminu vede k akceleraci syntézy albuminu v játrech, kde se současně zvyšuje i syntéza prokoagulačních faktorů a lipidů. Vysoká koncentrace LDL cholesterolu, ale i další součásti lipidového spektra jsou rovněž součástí patogenetických procesů ve smyslu interakce destiček s cévní stěnou.

Mezi pět hlavních rizikových faktorů patří zvýšená syntéza protrombotických faktorů, zhoršená fibrinolýza, hypoalbuminemie, ztráty antitrombotických faktorů do moči a zvýšená adhezivita a agregabilita destiček.⁵

Laboratorní nálezy je třeba interpretovat v kontextu. Například protein S je kofaktorem aktivity proteinu C. Proto při ztrátách proteinu S do moči může, s určitým zjednodušením, vzniknout trombóza i při normální koncentraci proteinu C.

Podstatnou roli hraje i trvání metabolických abnormalit. Nefrotický syndrom se obvykle vyvíjí totiž postupně až v průběhu základního onemocnění. Přispívajícími faktory jsou intravaskulární objemová deplece (pozor na intenzivní diuretickou léčbu). Trombotické komplikace u nefrotického syndromu jsou častější u obézních pacientů, u pacientů s anamnézou trombózy, imobilizace, diuretické léčby, srdečního selhání, hypalbuminemie a vliv mají jistě i hereditární faktory.

Příčinu nefrotického syndromu, tedy vlastní onemocnění ledvin, stanovíme většinou na podkladě biopsického vyšetření. Membranózní nefropatie, která zde byla vstupně jednoznačně diagnostikována, je s trombotickými komplikacemi spojována nejčastěji.⁶ Dokonce se ukazuje, že samotná pozitivita a hodnota anti-PLA2r jsou rizikovým faktorem trombózy (v práci z roku 2022 je uváděno relativní riziko 1,3).⁷ Při srovnání podskupin pacientů s anti-PLA2r pozitivitou a negativitou (obě skupiny s biopsicky verifikovanou membranózní nefropatií) se ukázalo, že nízká hodnota albuminu je nezávislým rizikem pouze v druhé podskupině, v té první byla hypalbuminemie zastíněna přítomností anti-PLA2r. I když zůstává mnoho neznámého, je důležité cílit na dosažení i imunologické remise onemocnění.

Kromě žilních trombóz se u nefrotického syndromu mohou vyskytnout i trombózy tepenné, zejména při prokoagulační predispozici. Zcela nedávno byla publikována zkušenost dokonce s devíti pacienty s trombózou arterie s postižením dolních končetin u pacientů s nefrotickým syndromem (8 mužů,

1 žena, věkový medián 43 let), u sedmi z nich se trombóza manifestovala dříve než nefrotický syndrom a onemocnění ledvin. Pro kritickou akutní končetinovou ischemii byla u čtyř pacientů nutná amputace postižené končetiny, přitom nikdo z nich neměl souběžnou ischemickou chorobu dolních končetin.⁸

Při detailní anamnéze se u našeho pacienta ukázalo, že nebyl úplně bez příznaků možného nefrotického syndromu (mj. například předcházely „těžké nohy“).

Vlastní aktivní onemocnění ledvin i jeho relaps jistě již nějakou dobu trvaly, vzhledem ke svému životnímu stylu s velkým pracovním i mimopracovním vyčerpáním si však pacient tyto problémy nepřipouštěl. Prodleva mezi rozvojem onemocnění a vyhledáním lékaře mohla přispět ke vzniku embolie. Dominující symptomy (závažná dušnost a silná bolest na hrudi spolu se zvýšenou hodnotou CRP) vedly zprvu k pracovní diagnóze pneumonie, a dokonce k astmatické dušnosti s podáním kortikosteroidů, a až vyšetření moči vedlo správným směrem. Je tedy patrné, že nefrotický syndrom je opravdu rizikovou situací z hlediska závažné trombózy a že naopak – sice vzácně, ale jednoznačně – je třeba myslet na nefrotický syndrom vlastně při každé plicní embolii.

Opět zdůrazňujeme hlavní myšlenku, že vyšetření moči v medicíně zůstává zásadní součástí všech vyšetřovacích schémat. Na uvedené kazuistice lze také demonstrovat, že v riziku trombózy a embolie se nacházejí právě pacienti s nejtěžšími formami nefrotického syndromu, že relaps onemocnění znamená návrat rizika a že diagnóza primární membranózní nefropatie je v takovém případě typická.

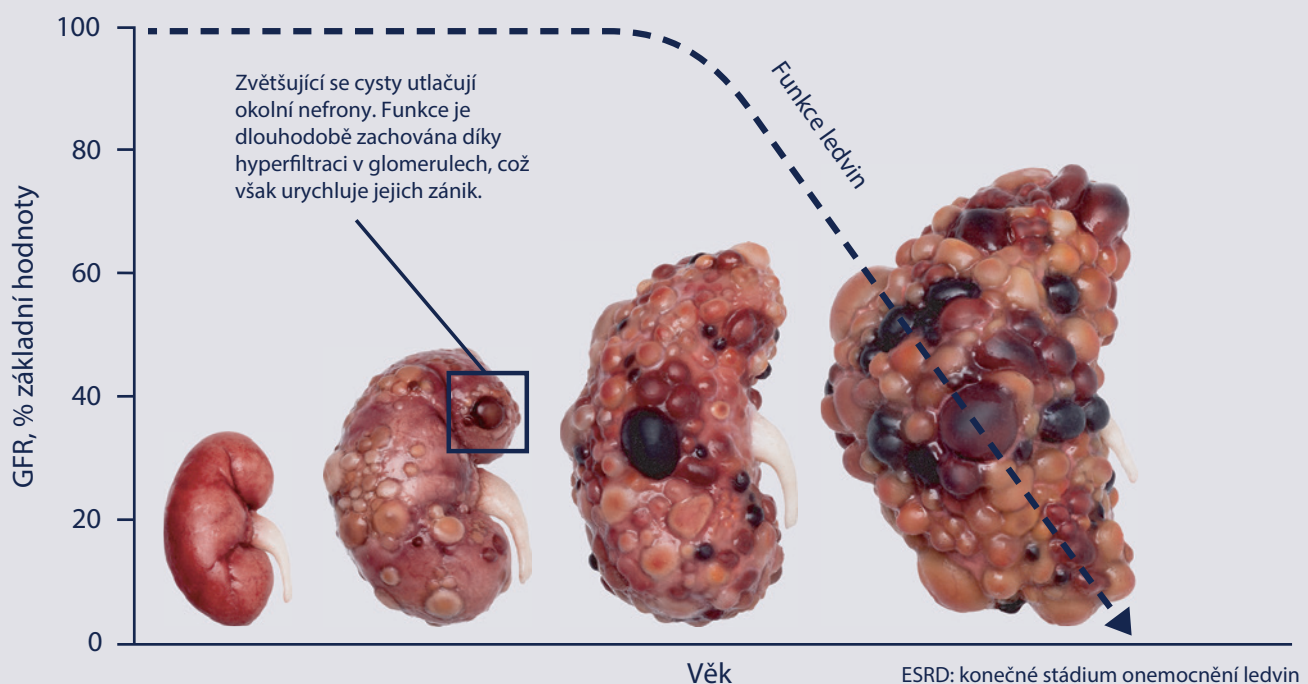
LITERATURA

1. Ma F, Zhou K, Hua Y, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension as the first manifestation of nephrotic syndrome in a 12-year-old child. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12349.
2. Wang Q, Cui Y, Liang P, et al. Case report: cerebral venous sinus thrombosis and pulmonary embolism as the initial presentation in a child with asymptomatic primary nephrotic syndrome. *Front Pediatr* 2023;11:1169116.
3. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology* 2014;273:897–906.
4. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:983–997.
5. Parker K, Ragy O, Hamilton P, et al. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:102162.
6. Gigante A, Barbano B, Liberatori M, et al. Nephrotic syndrome and stroke. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:769–772.
7. Wu HHL, Aloza A, Li JWC, et al. Risk factors of venous thromboembolism in anti-PLA2R-positive and negative primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2022;15:1636–1638.
8. Han X, Zhao P, Wang Z, et al. Acute lower extremity arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome in adults: case series and literature review. *BMC Nephrol* 2023;24:318.

Zpomalení **progrese** **vzniku cyst u pacientů** **s PCHLAD**

Správná identifikace rychle progredujícího onemocnění je zásadní pro včasné zahájení léčby přípravkem **JINARC**[®] u pacientů, kteří z ní budou profitovat

Vliv celkového objemu ledvin na eGFR¹⁻³



Věk není definován vzhledem k variabilitě, kdy by u jednotlivých pacientů mohl být detekován pokles GFR.³
Medián věku progrese pacientů s PCHLAD do ESRD je 58 let u přibližně 70 % z nich.¹
Upraveno podle Grantham a Torres & Mayo.³

PCHLAD – Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu

1. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(3): 337–348.
2. Chapman AB, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(3): 479–486.
3. Grantham JJ, et al. Nat Rev Nephrol 2011; 7(10): 556–566.



Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All

Swixx Biopharma s.r.o.
Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1
tel.: +420 242 434 222
www.swixxbiopharma.com

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jinarc® (tolvaptan)

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

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

Název přípravku: Jinarc 15 mg tablety, Jinarc 30 mg tablety, Jinarc 45 mg tablety, Jinarc 60 mg tablety, Jinarc 90 mg tablety. **Kvantitativní a kvalitativní**

složení: Jinarc 15 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 15 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 15 mg obsahuje přibližně

35 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 30 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 30 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 30 mg obsahuje přibližně 70 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 45 mg tablety. Jedna

tableta obsahuje tolvaptanum 45 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 45 mg obsahuje přibližně 12 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 60 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 60 mg. **Pomocné**

látky se známým účinkem: Jedna tableta 60 mg obsahuje přibližně 16 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 90 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 90 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 90 mg obsahu-

je přibližně 24 mg laktózy (jako monohydrát). **Terapeutické indikace:** Přípravek Jinarc je indikován ke zpomalení progresu vzniku cyst a renální insuficience při

polycystické chorobě ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Chronic Kidney Disease - CKD) 1. až 4. stádia při zahájení léčby, kdy je prokázána rychlá progresse onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu tolvaptanem musí zahájit a její průběh dozorovat lékaři se zkušenostmi s léčbou PCHLAD, kteří plně

chápují rizika léčby tolvaptanem včetně jaterní toxicity a požadavků na sledování. Tablety se musí polykat bez žvýkání a se sklenicí vody. Přípravek Jinarc

podávejte dvakrát denně v režimech rozděleného dávkování 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg nebo 90 mg + 30 mg (celková denní dávka 60 mg, 90 mg, resp. 120 mg). Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatečné množství vody nebo

jiných vodných tekutin (viz SmPC). Léčba se musí přerušit, pokud bude omezena schopnost pít nebo přístup k vodě. **Ranní dávka:** užít po probuzení a nejméně 30 minut před snídaní. **Druhá dávka:** po 8 hodinách od ranní dávky, může se užít s jídlem nebo bez jídla. Jinarc se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou. **Titrace dávků:** Výchozí dávka je 60 mg tolvaptanu za den (rozdělená dávka 45 mg + 15 mg). Výchozí dávku titrujte opatrně směrem nahoru do 90 mg tolvaptanu (rozdělená dávka 60 mg + 30 mg) denně a pak do cílové dávky 120 mg tolvaptanu (rozdělená dávka 90 mg + 30 mg) denně, pokud bude snášena, nejméně s týdenními intervaly mezi titracemi. Dávka může být

titrována směrem dolů na základě snášenlivosti. Pacienti se musí udržovat na nejvyšší snesitelné dávce tolvaptanu. **Monitoring:** Měření osmolality moči se doporučuje pro sledování adekvátnosti inhibice vazopresinu. Periodické sledování osmolality plazmy nebo sérového sodíku (pro výpočet osmolality plazmy) a/nebo tělesné hmotnosti je nutné vzít v úvahu pro sledování rizika dehydratace po akvaretických účincích tolvaptanu v případě nedostatečného příjmu vody pacientem. **Starší pacienti:** Vyšší věk nemá žádný účinek na koncentraci tolvaptanu v plazmě. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti tolvaptanu u pacientů s PCHLAD starších 55 let. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek je kontraindikován u anurických pacientů. Úprava dávky se nevyžaduje. U subjektů s ukazateli glomerulární filtrace < 10 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nebyla prováděna žádná klinická hodnocení. Riziko poškození jater u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin (tj. odhadovanou mírou glomerulární filtrace (eGFR) < 20 ml/min/1,73 m²) může být zvýšené, proto je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat z hlediska jaterní toxicity. Jsou k dispozici omezené údaje o pacientech s CKD pozdního stadia 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s CKD stadia 5. Jinarc je třeba vysadit, pokud renální nedostatečnost progresuje do stadia 5. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A a B) není úprava dávky zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se musí pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby přípravkem Jinarc. Pacienti je nutno pečlivě léčit a pravidelně se musí sledovat hladiny jaterních enzymů. Přípravek Jinarc je kontraindikován u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů a/nebo známkami či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, kteří splňují požadavky na trvalé vysazení tolvaptanu (viz SmPC). **Pediatrická populace:** Jinarc se v pediatrické věkové skupině nedoporučuje. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, zvyšuje expozici účinnému přípravku Jinarc, proto je nutné dávku přípravku Jinarc snížit (viz SmPC). Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A, snižují expozici účinkům přípravku Jinarc a jeho účinnost, proto je třeba se souběžnému podávání vyhnout. Pacienti užívající digoxin nebo jiné substráty P-gp s úzkou terapeutickou šíří (např. dabigatran) musí být léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků. Současné podávání přípravku Jinarc s léčivými přípravky, které zvyšují sérovou hladinu sodíku může vést k vyššímu riziku rozvoje hypernatrémie a nedoporučuje se. U PCHLAD v kombinaci s diuretiky nebyl přípravek Jinarc rozsáhle studován. Pokud je zjištěna dehydratace nebo renální dysfunkce, je třeba snížit nebo přerušit podávání přípravku Jinarc a/nebo diuretika a zvýšit příjem tekutin. Účinek analogů vazopresinu (např. desmopressinu) při prevenci nebo kontrole krvácení může být při současném podávání s přípravkem Jinarc oslaben. Podávání přípravku Jinarc s analogy vazopresinu se proto nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo benzazeplin, případně deriváty benzazeplinu, zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo známky či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, které splňují požadavky na trvalé vysazení přípravku Jinarc (viz SmPC), anurie, hypovolémie, Hypernatrémie, pacienti, kteří nedokáží vnímat či reagovat na žízeň, těhotenství, kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podrobná upozornění jsou uvedena v SmPC. **Jaterní toxicita:** Přípravek Jinarc byl spojován s idiosynkratickými zvýšeními alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (ALT a AST) v krvi s málo častými případy souběžného zvýšení celkového bilirubinu (BT). Po uvedení přípravku Jinarc na trh bylo při léčbě PCHLAD hlášeno akutní jaterní selhání vyžadující transplantaci jater. **Předepisující lékaři musí plně dodržovat dále vyžadovaná bezpečnostní opatření (viz SmPC).** V zájmu zmírnění rizika

významného a/nebo nezvratného poškození jater se vyžaduje před zahájením podávání přípravku Jinarc provedení krevních testů jaterních transamináz a bilirubinu, které se průběžně provádí měsíčně po 18 měsících a poté v pravidelných 3měsíčních intervalech. Doporučuje se souběžné sledování kvůli příznakům, které mohou indikovat poruchu funkce jater. Pokud pacient vykazuje abnormální hladiny ALT, AST nebo BT před zahájením léčby, které splňují kritéria pro permanentní vysazení (viz níže), podávání přípravku Jinarc je kontraindikováno. Během prvních 18 měsíců léčby lze přípravek Jinarc poskytnout pouze pacientům, jejichž lékař stanovil, že funkce jater podporuje pokračující léčbu. Při nástupu příznaků nebo známek odpovídajících poruše funkce jater nebo při detekci abnormálního a klinicky významného zvýšení ALT nebo AST během léčby se musí podávání přípravku Jinarc neprodleně přerušit a musí se zopakovat stanovení ALT, AST, BT a alkalické fosfatázy (AP), během 48 hodin až 72 hodin. Testování musí pokračovat se zvýšenou frekvencí, dokud se příznaky/známky/laboratorní abnormality nestabilizují nebo nevyřeší; pak lze podávání přípravku Jinarc znovu zahájit. Po potvrzení setrvalé nebo narůstající hladiny transamináz se má terapie přípravkem Jinarc přerušit a trvale vysadit, pokud přetrvávají významné nárůsty a/nebo klinické příznaky poruchy jater. **Trvale ukončete léčbu přípravkem Jinarc pokud:** **1)** ALT nebo AST > 8x ULN, **2)** ALT nebo AST > 5x ULN po dobu déle než 2 týdny, **3)** ALT nebo AST > 3x ULN a (BT > 2x ULN nebo mezinárodní normalizovaný poměr [INR] > 1,5), nebo **4)** ALT nebo AST > 3x ULN s přetrvávajícími příznaky poruchy jater. Pokud hladiny ALT a AST zůstanou pod 3násobkem ULN, lze léčbu přípravkem Jinarc opatrně znovu zahájit za častého sledování při stejných nebo nižších dávkách, protože u některých pacientů se hladiny transamináz během pokračující terapie stabilizují. **Další upozornění:** Jinarc může způsobit nežádoucí účinky související se ztrátou vody. Proto musí mít pacienti **přístup k vodě** (nebo jiným vodným tekutinám) a mít možnost vypít dostatečná množství těchto tekutin (viz SmPC). Objemový stav se musí u pacientů užívajících přípravek Jinarc sledovat, protože léčba může vést k závažné **dehydrataci**. Pokud bude dehydratace patrná, může být nezbytné přerušit nebo snížit dávky přípravku Jinarc a zvýšit příjem tekutin. Zvláštní pozornost je nutné věnovat pacientům s onemocněními, která zhoršují vhodný příjem tekutin nebo kteří jsou ve zvýšené míře ohroženi ztrátou vody. Při dlouhodobé léčbě se musí u všech pacientů nejméně jednou za 3 měsíce sledovat **stav tekutin a elektrolytů**. Přípravek Jinarc může způsobit dehydrataci a zvyšuje sérový obsah sodíku, proto kontraindikován u pacientů s hypernatrémii. Před zahájením léčby přípravek Jinarc se musí korigovat již dříve existující **sodíkové abnormality** (hyponatrémie nebo hypernatrémie). Odtok moči musí být zajištěn. Pacienti s částečnou **obstrukcí v odtoku moči**, mají zvýšené riziko vzniku akutní retence. Po uvedení přípravku na trh byla po prvním podání přípravku Jinarc velmi vzácně hlášena **anafylaxe**. Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání přípravku Jinarc se musí okamžitě zastavit a musí se zahájit příslušná terapie. Léčba přípravkem Jinarc se po anafylaktické reakci nebo jiných závažných alergických reakcích nesmí nikdy znovu zahájit. Pacienti s **diabetes mellitus** se zvýšenou koncentrací glukózy mohou trpět i pseudohyponatrémii. Tento stav se musí vyloučit před léčbou a během léčby přípravkem Jinarc. Jinarc může způsobit hyperglykémii, proto se musí diabetici léčit opatrně. Přípravek Jinarc obsahuje **laktózu** jako pomocnou látku. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Známým účinkem přípravku Jinarc je snížená **clearance kyseliny močové**. Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Jinarc je nutné vyhodnotit koncentrace kyseliny močové na základě symptomů. V klinických studiích PCHLAD byla pozorována **reverzibilní redukce GFR** při zahájení léčby tolvaptanem. Při **řízení nebo používání strojů** je nutné vzít v úvahu, že se mohou příležitostně vyskytnout závratě, astenie nebo únava. **Předávkování:** Specifické antidotum intoxikace tolvaptanem není známo. Lze očekávat zvýšení sérové koncentrace sodíku, polyurii, žízeň a dehydrataci/hypovolémii. Doporučuje se vyšetření vitálních funkcí, koncentrací elektrolytů, EKG a stavu tekutin. Vhodná náhrada vody a/nebo elektrolytů musí pokračovat, dokud akvaréza neodezní. Dialýza možná nebude při odstraňování tolvaptanu efektivní. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Jinarc je kontraindikován v těhotenství a při kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté** ($\geq 1/10$): polydipsie, bolest hlavy, závratě, průjem, sucho v ústech, nysturie, polakisurie, polyurie, únava, žízeň. **Časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dehydratace, hypernatrémie, snížená chuť k jídlu, hyperurikémie, hyperglykémie, dna, insomnie, dysgeuzie, synkopa, palpitace, dyspnoe, bolest břicha, břišní distenze, zácpa, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, abnormální jaterní funkce, suchá kůže, vyrážka, pruritus, kopřivka, artralgie, svalové spasmy, myalgie, astenie, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost. **Méně časté** ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): zvýšená hladina bilirubinu. **Není známo:** anafylaktický šok, generalizovaná vyrážka, akutní selhání jater. Další informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní požadavky na podávání uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemsko. Registrační čísla: **tablety 15 mg** (EU/1/15/1000/001–002 blistr); **tablety 30 mg** (EU/1/15/1000/003–004 blistr); **tablety 15 mg + 45 mg** (EU/1/15/1000/005–007 blistr) (EU/1/15/1000/014–016 blistr v pouzdře); **tablety 30 mg + 60 mg** (EU/1/15/1000/008–010 blistr) (EU/1/15/1000/017–019 blistr v pouzdře); **tablety 30 mg + 90 mg** (EU/1/15/1000/011–013 blistr) (EU/1/15/1000/020–022 blistr v pouzdře). **Datum revize:** září 2022.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výše léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swix Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swix Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixbiopharma.com

Job Code: OPE-JIN-2100002



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**



Medicína po promoci



nejvyšší tištěný náklad
ze všech odborných
medicínských časopisů

distribuován všem členům Společnosti
všeobecného lékařství ČLS JEP

originální práce českých autorů

v každém čísle je vědomostní test
odměňovaný dvěma kredity
České lékařské komory

Více informací najdete na **WWW.TRIBUNE.CZ/NASE-TITULY**