

Co je nového v nefrologii?

Ivan Zahrádka, Ondřej Viklický

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Tento článek shrnuje poznatky v oboru nefrologie za poslední rok. Studie EMPA-KIDNEY potvrdila výrazný renoprotektivní efekt SGLT-2 inhibitorů u nemocných bez diabetu, zatímco renoprotektivní efekt u nemocných s diabetem byl potvrzen u finerenonu. Studie STOP-ACEi ukázala, že přerušování léčby inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron nemá smysl u pokročilého chronického onemocnění ledvin. Studie CHAP prokázala významný efekt včasné léčby krevního tlaku při jeho vzestupu nad 140/90 mm Hg u těhotných žen. Dále bylo potvrzeno, že jak systémová, tak topická kortikoterapie představuje možnosti léčby IgA nefropatie. Rovněž ve studii CONVINCENCE bylo prokázáno, že hemodiafiltrace má mortalitní benefity oproti hemodialýze. Studií NOSTONE byla zpochybněna role thiazidových diuretik v prevenci urolitiázy. Potenciálně zásadní novinkou pro vysoce senzitivizované pacienty čekající na transplantaci ledviny představuje IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* – imlifidáza. Tyto nové poznatky dávají pacientům naději na zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin a rovněž zlepšují jejich vyhlídky v případě nutnosti zahájení náhrady funkce ledvin.

Klíčová slova: aktualizace, nefrologie, chronické onemocnění ledvin, inhibitory SGLT-2, hypertenze, renoprotekce, těhotenství, hemodialýza, hemodiafiltrace, IgA nefropatie, inhibice RAS, imlifidáza.

What's new in nephrology?

This article summarizes the latest developments in the field of nephrology over the past year. The EMPA-KIDNEY study confirmed a significant renoprotective effect of SGLT-2 inhibitors in patients without diabetes, while a renoprotective effect in patients with diabetes was confirmed for finerenone. The STOP-ACEi study showed that discontinuation of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors does not confer benefit in patients with advanced chronic kidney disease. The CHAP study showed a significant beneficial effect of early treatment of hypertension above 140/90mmHg in pregnant women. It has also been confirmed that both systemic and topical corticosteroids represent viable treatment options for IgA nephropathy. Furthermore, the CONVINCENCE study showed that hemodiafiltration has mortality benefits over hemodialysis. The role of thiazide diuretics in the prevention of urolithiasis has been questioned by the NOSTONE study. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* – imlifidase – is a potentially crucial innovation for highly sensitized patients awaiting kidney transplantation. These new findings give patients hope for slowing the progression of chronic kidney disease and also improves their prospects if the need for renal replacement therapy arises.

Key words: update, nephrology, chronic kidney disease, SGLT-2 inhibitors, hypertension, renoprotection, pregnancy, hemodialysis, hemodiafiltration, IgA nephropathy, RAS inhibition, imlifidase.

SGLT-2 inhibitory chrání také ledviny u nemocných bez diabetu

Přestože byly SGLT-2 inhibitory (nebo také glifloziny) původně plánovány jako perorální antidiabetika, v poslední době se primárně akcentují jejich další přídavné účinky, jako je zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease). To, zda

glifloziny zpomalují progresi CKD (renoprotekce) i u nediabetiků ale nebylo dlouho jasné.

První odpověď na tuto otázku přinesla studie DAPA-CKD, která se primárně zabývala nefrologickými účinky dapagliflozinu (1). Zařazeno bylo 4304 pacientů s proteinurickým CKD, a to jak s diabetem, tak bez diabetu. Pacienti byli randomizováni k terapii dapagliflozinem nebo

placebem nad rámec standardní léčby. Sledovaný primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o 50 % nebo úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin, přičemž výskyt primárního cíle byl po dobu sledování 2,4 roku významně nižší ve skupině léčené dapagliflozinem (9,2 vs. 14,5 %, hazard ratio (HR) = 0,61, 95% interval spolehlivosti (CI, confidence interval) 0,51–0,72; Obr. 1). Výsledky studie byly konzistentní napříč definovanými podskupinami včetně pacientů bez přítomnosti diabetu.

Významné renoprotektivní výsledky gliflozinů nezávislé na diabetu posléze potvrdila studie EMPA-KIDNEY (2). Primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 40 % nebo úmrtí z renálních příčin, přičemž randomizováno bylo 6 609 pacientů a podobně jako DAPA-CKD byla i EMPA-KIDNEY předčasně zastavena pro efektivitu. Během průměrně dvouletého sledování byl ve skupině pacientů léčených empagliflozinem pozorován významně nižší výskyt primárního cíle než u pacientů v placebové skupině (13,1 vs. 16,9 %, HR = 0,72, 95% CI 0,64–0,82; Obr. 2).

EMPA-KIDNEY zahrnovala více než 50 % nediabetiků a velkou část tvořili pacienti s primárním glomerulárním onemocněním. V případě IgA nefropatie jde o historicky největší studii vůbec. Recentní meta-analýza potvrdila, že glifloziny jsou konzistentně renoprotektivní bez ohledu na diabetes a že jejich benefit je jedním z nejvyšších ve skupině pacientů s primárním glomerulárním onemocněním (relativní riziko (RR) = 0,6, 95% CI 0,46–0,78) (3). Velmi významné také je, že glifloziny jsou efektivní i u pokročilejších stadií CKD, v případě empagliflozinu až k eGFR 20 ml/min/1,73 m².

Na základě recentních dat lze tedy doporučit, aby byly glifloziny užívány u většiny pacientů s proteinurickým CKD, a to i v pokročilejších stadiích. Samozřejmě i zde jsou důležité limitace, například to, že do studií nebyly zařazovány některé skupiny jako například pacienti s polycystickou degenerací ledvin, ANCA-asociovanými vaskulitidami nebo

pacienti po transplantaci ledviny. Taktéž renoprotektivní účinek není zatím jasně potvrzený u neproteinurického CKD. Některé analýzy ale naznačují, že určitý efekt u těchto pacientů může být také přítomen (3).

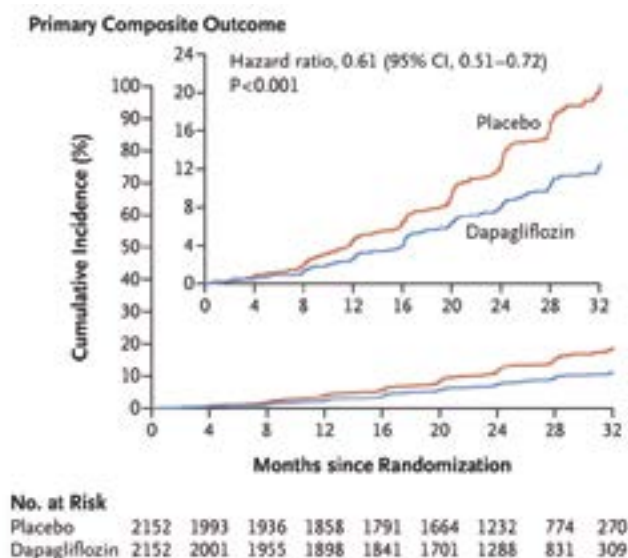
Inhibitory RAAS nemá smysl zastavovat u pokročilého CKD

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAASi) pomocí ACE-inhibitoru nebo sartanu je základním renoprotektivním postupem. V případě pokročilé renální dysfunkce jsou ale RAASi často vysazovány. Hlavními důvody bývá snaha vyhnout se hyperkalemii či snaha o zvýšení eGFR a oddálení potřeby zahájení náhrady funkce ledvin. Zda je tento postup správný ale dosud nebylo známo.

Studie STOP-ACEi randomizovala 411 pacientů s pokročilým CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) k zastavení nebo pokračování zavedeného RAASi (4). Překvapivě se ve třech letech nelišila renální funkce ve skupině s vysazením RAASi od skupiny pokračovací (12,6 vs. 13,3 ml/min/1,73 m²; p = 0,42; Obr. 3) a ve skupině, kde pacienti vysadili RAASi, bylo dokonce na hranici statistické významnosti zaznamenáno vyšší riziko progresse do terminálního selhání ledvin (62 % vs. 56 %, HR = 1,28, 95% CI = 0,99–1,65). Mezi skupinami se nelišila míra nežádoucích účinků, a to včetně hyperkalemie.

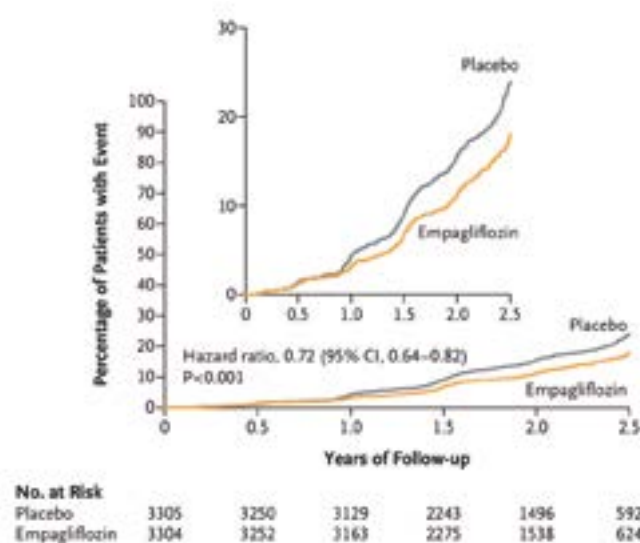
Limitací studie je, že zařazování byli dominantně pacienti kavkazské rasy (85 %) ve středním věku (medián 63 let). Dále jen málo pacientů bylo na zavedené terapii SGLT-2 inhibitorem nebo GLP-1 receptorovým agonistou, což jsou u pacientů v současné době preferovaná a často užívaná léčiva modifikující riziko nežádoucích účinků RAASi i samotné progresse CKD. Konečně, k zařazení do studie musel pacient být léčen stabilní dávkou RAASi bez anamnézy závažných nežádoucích účinků, což mohlo vést k selekci pacientů, kteří budou lék dobře tolerovat i v pokročilých stadiích CKD. I přes tyto limitace však studie STOP-ACEi ukázala, že paušální zastavení RAASi při dosažení arbitrární hranice eGFR nemá pro pacienty v klinické praxi přínos.

Obr. 1. Výskyt primárního kombinovaného cíle ve studii DAPA-CKD

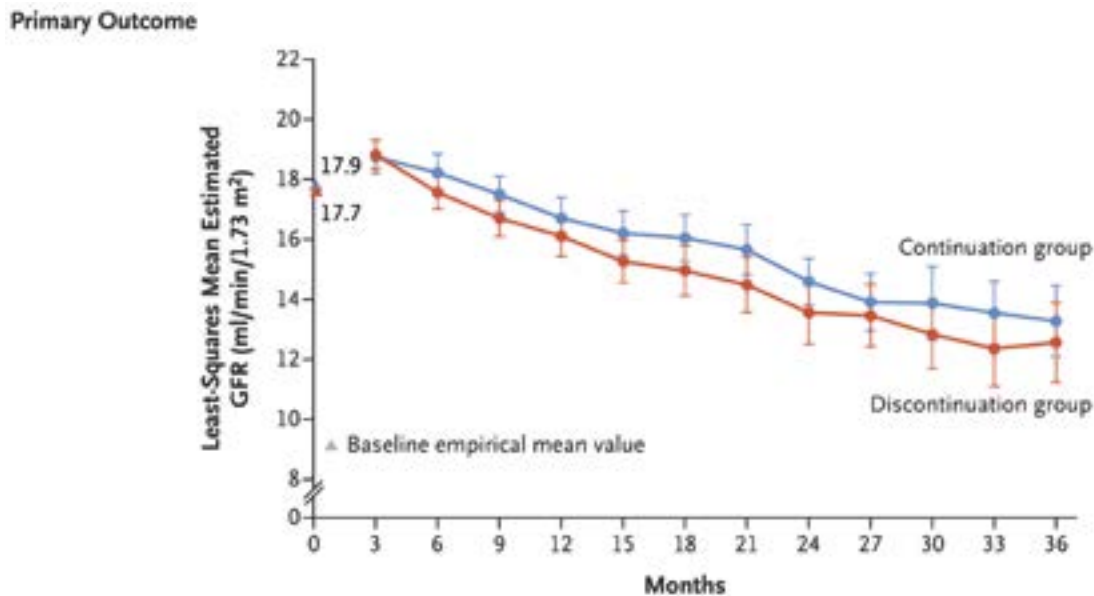


Primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o 50 % nebo úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin. Červeně je znázorněna placebová skupina, modře skupina léčená dapagliflozinem. Převzato z (1)

Obr. 2. Výskyt primárního kombinovaného cíle ve studii EMPA-KIDNEY



Primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Šedě je znázorněna placebová skupina, oranžově skupina léčená empagliflozinem. Převzato z (2)

Obr. 3. Vývoj renální funkce ve studii STOP-ACEi

Modře je znázorněna skupina pacientů, kde inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron nebyly vysazeny, červeně skupina kde vysazeny byly. Převzato z (4)

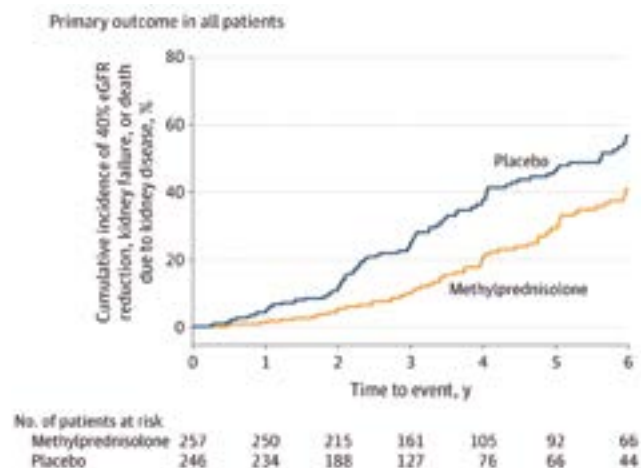
Nové poznatky v léčbě IgA nefropatie

IgA nefropatie je nejčastější glomerulonefritida a její léčba je často obtížná. Vzhledem k jejímu imunologickému podkladu byla dosud systémová kortikoterapie považována za základní stavební kámen léčby jejich závažnějších forem. Není ale jasné, zda rizika této léčby převyšují její benefity.

První výsledky studie TESTING byly publikovány již v roce 2017 (5). Do této studie byli randomizováni pacienti s IgA nefropatií a proteinurií > 1 g/den k terapii perorálním methylprednisolonem v dávce 0,6–0,8 mg/kg nebo placebem a studie byla po randomizaci 262 pacientů i přes slibné výsledky ukončena pro vysoký výskyt závažných nežádoucích účinků, zejména infekcí (5). Autoři následně upravili protokol studie, nově byla počáteční dávka methylprednisolonu snížena na 0,4 mg/kg a byla přidána profylaxe sulfamethaxozolem/trimethoprimem (6). Po randomizaci dalších 241 pacientů podle protokolu se sníženou dávkou kortikosteroidů a průměrné době sledování 4,2 roku se primární kombinovaný cíl (trvalý pokles eGFR > 40 %, progresse do terminálního selhání ledvin nebo smrt z renálních příčin) vyskytl v 28,8 % případů u pacientů léčených kortikoidy v porovnání s 43,1 % případů v placebové skupině (HR = 0,53, 95% CI 0,39–0,72; Obr. 4). Nejen, že efektivita kortikoterapie byla totožná ve větvi s původní i redukovanou dávkou kortikoidů, ale pacienti léčení nižší dávkou kortikoidů měli podstatně nižší míru závažných nežádoucích účinků (3 % vs. 16 %).

Jednou z limitací této studie je, že většina zařazených pacientů pochází z Číny, přičemž je známo, že fenotypy IgA nefropatie se mohou geograficky lišit. Další obavy jsou založeny na pozorování, že efekt methylprednisolonu se s časem snižuje a části pacientů může již v relativně krátké době po ukončení systémové kortikoterapie opětovně začít narůstat proteinurie, a tedy aktivita onemocnění. Ve skutečnosti tak možná nejde o zamezení, ale spíše zpoždění primárního výsledku. Samozřejmě, že zpoždění momentu nutnosti

zahájení náhrady funkce ledvin je podstatné, tento benefit je ale vždy nutno porovnávat s potenciálně devastujícími nežádoucími účinky kortikoidů, obzvláště v takto mladé populaci. A to zvláště v době dostupnosti a efektivitě SGLT-2 inhibitorů, kterými ale pacienti v této studii léčení nebyli. V určitém smyslu tak lze výsledky studie TESTING již v době publikace považovat za zastaralé. I přes zmíněné limitace ale tato studie ukázala potenciální roli systémové kortikoterapie v léčbě progresivních forem IgA nefropatie a k tomu oddemonstrovala, že k dosažení příznivého (a bezpečnějšího) efektu lze pravděpodobně dosáhnout pomocí nižších dávek kortikosteroidů, než se předpokládalo. Závažné nežádoucí účinky v mladé populaci ale ukazují, že tato léčba by měla být indikována pozorně a zaměřovat by se rovněž mělo na profylaxi a včasnou intervenci infekčních komplikací.

Obr. 4. Výskyt primárního kombinovaného cíle ve studii TESTING

Primární kombinovaný cíl byl definován jako trvalý pokles eGFR > 40 %, progresse do terminálního selhání ledvin nebo smrt z renálních příčin. Skupina pacientů léčených systémovými kortikoidy je znázorněna oranžově, placebová skupina je znázorněna šedě. Převzato z (6)

V léčbě IgA nefropatie přináší výhody také topická kortikoterapie, která oproti systémové kortikoterapii může být spojena s nižším výskytem vedlejších účinků.

Za vznikem IgA nefropatie patrně stojí tvorba nesprávné IgA1, která neprošla galaktosylací (Gd-IgA1, galaktózo- α -2-makro-galaktózy-deficientní IgA1). U některých jedinců imunitní systém tyto patologické IgA1 rozpoznává a vytváří proti nim protilátky. Následně vznikají imunokomplexy, které se vylučují v ledvinách a indukují zánětlivou reakci v glomerulech (7). Jedním z předpokládaných zdrojů Gd-IgA1 je střevní slizniční imunitní systém (8). Tento předpoklad je podpořen i známou asociací IgA nefropatie s nemocemi, pro které je typická zvýšená slizniční reaktivita, jako jsou idiopatické střevní záněty, celiakie nebo potravinové intolerance (9–13). Lze tedy předpokládat, že lokální kortikoterapie by mohla snížit tvorbu Gd-IgA1 a nebyla by spojena s hlavními nežádoucími účinky systémové kortikoterapie.

Studie NeflgArd testovala účinek nové formy perorálního budesonidu (obvykle se používá jako inhalační kortikoid při léčbě astmatu), který je cíleně uvolňován v distálním ileu (TRF-budesonid; targeted-release form) v léčbě IgA nefropatie. Studie probíhala ve 2 částech – v první části byli pacienti léčeni TRF-budesonidem po dobu 9 měsíců a následně další 3 měsíce sledování (14). V druhé fázi byli za pokračujícího zaslepení sledováni další rok, aby mohl být lépe posouzen dlouhodobější vývoj renální funkce (13). Vstupní kritéria zahrnovala biopticky verifikovanou IgA nefropatii s eGFR mezi 35 a 90 ml/min/1,73 m² a UPCR (poměr močového proteinu ku kreatininu v moči; urine protein-creatinine ratio) 0,8 g/g nebo proteinurii nad 1 g/24 hodin, a to přes optimalizovanou terapii RAASi. Randomizováno bylo celkově 364 pacientů k užívání 16 mg TRF-budesonidu denně nebo placebo. Po devíti měsících dosáhla skupina s TRF-budesonidem 27% redukce UPCR oproti pacientům v placebové skupině (31 vs. 5 %) a tento efekt byl pozorovatelný až do konce studijního období. Navíc pacienti TRF-budesonidem měli významně nižší pokles eGFR. Rozdíl v časově váženém průměru eGFR za 2 roky (time-weighted average of eGFR over 2 years) byl mezi oběma skupinami 5,05 ml/min/1,73m² ve prospěch TRF-budesonidu (-2,47 vs. -7,52 ml/min/1,73m²). Navíc v 9 i 24 měsících byl pozorován významný rozdíl ve vývoji eGFR v obou skupinách (+0,66 vs. -4,56 ml/min/1,73m² v 9 měsících; -6,11 vs. -12 ml/min/1,73m² ve 24 měsících; Obr. 5). Terapie

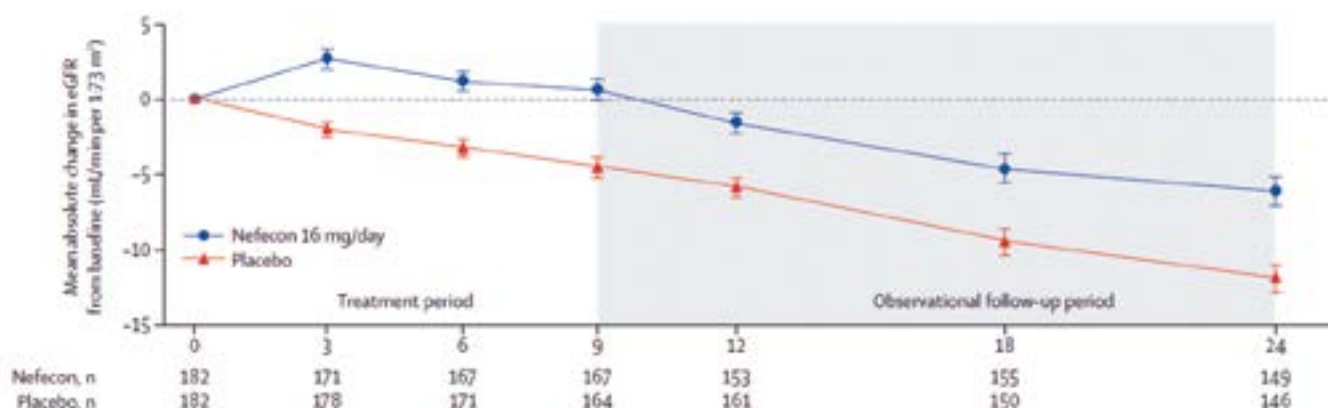
TRF-budesonidem tak po dobu studie vedla ke zhruba 50% redukci rychlosti poklesu renální funkce a benefity léčby byly obdobné napříč analyzovanými podskupinami. TRF-budesonid taktéž vykazoval dobrý bezpečnostní profil, očekávaný u lokálně působícího léku s minimálními systémovými účinky. Je tak pravděpodobné, že TRF-budesonid se v blízké době stane alternativou k systémové terapii u pacientů s progresivními formami IgA nefropatie (proteinurie nad 1 g/den i přes maximalizovanou inhibici systému RAAS), i když studie přímo porovnávací efekt těchto dvou přístupů prozatím provedeny nebyly.

Arteriální hypertenze by se měla důsledně léčit i v těhotenství

Doporučené postupy na léčbu hypertenze v těhotenství se různí (15–17) a není jasné, zda těsná kontrola krevního tlaku v těhotenství má benefit pro matku a je bezpečná pro plod. Studie CHAP zařadila 2408 těhotných pacientek s potvrzenou arteriální hypertenzí před 23. gestačním týdnem. Hypertenze mohla být buď nově vzniklá, nebo chronická, avšak maximálně na monoterapii. Studie pak pacientky randomizovala mezi skupinu s aktivní kontrolou krevního tlaku (TK; léčba při TK > 140/90 mm Hg), nebo standardní léčbou hypertenze jen při dosažení závažné hypertenze (léčba až při TK > 160/105 mm Hg) (18). Pokud pacientka ve standardním rameni dosáhla závažné hypertenze a byla indikována k léčbě, pak pro ni byl cílový TK stejný jako v rameni s aktivní léčbou, tedy < 140/90 mm Hg. Primární kombinovaný cíl byl definován jako preeklampsie se závažnými rysy, medicínsky indikovaný předčasný porod před 35. gestačním týdnem, abrupce placenty a úmrtí plodu nebo novorozence.

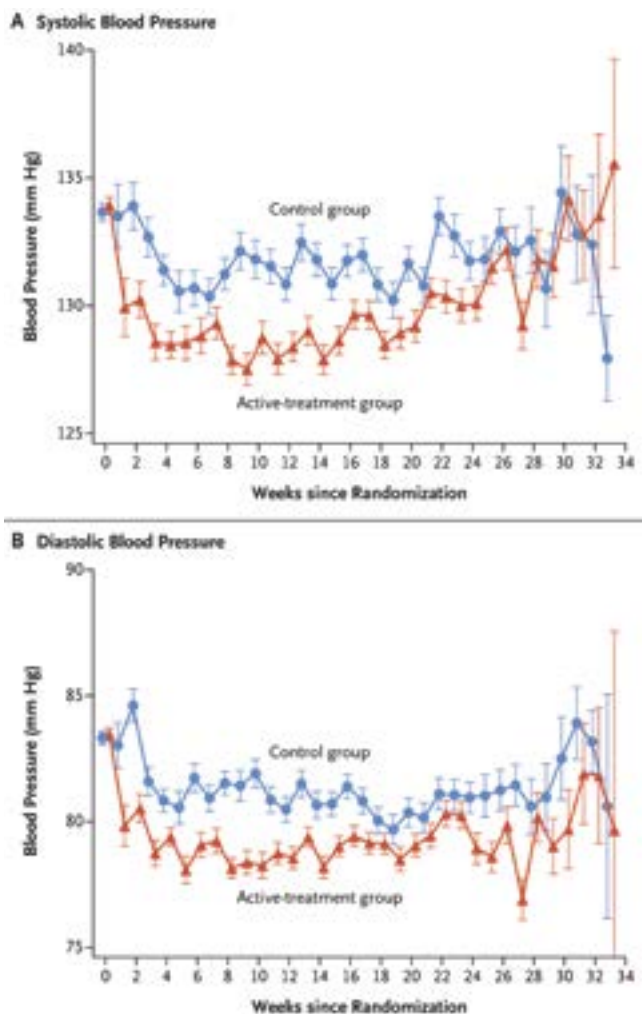
Při poslední vizitě před porodem užívalo antihypertenzní medikaci více pacientek randomizovaných k aktivní kontrole krevního tlaku (88,9 % vs. 24,4 %). Pacientky randomizované k aktivní léčbě dosáhly nižšího průměrného systolického TK (129,5 vs. 132,6 mm Hg; Obrázek 6 A) i diastolického TK (79,1 vs. 81,5 mm Hg; Obr. 6 B). To vedlo k významné redukci relativního rizika výskytu primárního cíle ve skupině pacientek s těsnou kompenzací krevního tlaku o 18 % (30,2 vs. 37 %; RR = 0,82, 95% CI 0,74–0,92). Dále byla ve skupině s aktivní léčbou pozorována signifikantní redukce výskytu jakékoliv preeklampsie (24,4 vs. 31,1 %; RR = 0,79, 95% CI 0,69–0,89), a předčasného porodu (27,5 vs. 31,4 %;

Obr. 5. Vývoj odhadované glomerulární filtrace u pacientů ve studii NeflgArd



Červeně je znázorněna placebová skupina, modře skupina léčená TRF-budesonidem. Převzato z (13)

Obr. 6. Vývoj krevního tlaku u těhotných pacientek ve studii CHAP



Červeně je znázorněna skupina pacientek randomizovaných k aktivní kontrole krevního tlaku, modře skupina placebová. A) Systolický krevní tlak, B) Diastolický krevní tlak. Převzato z (18)

RR = 0,87, 95% CI 0,77 – 0,99), zatímco výskyt závažných komplikací na straně matky, novorozence a malé velikosti pro gestační věk (< 10 percentil) byl stejný v obou skupinách.

Na základě výsledků studie CHAP lze tedy konstatovat, že arteriální hypertenze v těhotenství by měla být léčena, když hodnoty krevního tlaku přesáhnou 140/90 mm Hg.

Hemodiafiltrace je spojena s nižší mortalitou oproti hemodialýze

Hemodialýza a hemodiafiltrace jsou dvě obecně nejčastěji používané modalita dialýzy. Zatímco hemodialýza využívá fyzikálního principu difuze přes semipermeabilní membránu, hemodiafiltrace využívá kromě difuze i konvekci, a tedy teoreticky by měla vést k lepšímu odstraňování látek se střední molekulovou hmotností, které se často považují za uremické toxiny. Rozdíl v používání těchto modalit se liší převážně geograficky, i když globálně je užívanější hemodialýza. Data zkoumající vyšší efektivitu jedné či druhé metody byla doposud sporná (19).

Open-label studie CONVINCe randomizovala 1 360 pacientů k vysoko-objemové (high-dose) hemodiafiltraci nebo high-flux hemodialýze (20). Medián doby sledování byl 30 měsíců a ve skupině

s hemodiafiltrací bylo během dialyzačních procedur dosaženo průměrně 25,3 l konvekčního objemu. Riziko smrti z jakýchkoliv příčin bylo významně nižší ve skupině pacientů léčených hemodiafiltrací oproti pacientům léčených high-flux hemodialýzou (17,3 % vs. 21,9 %; HR = 0,77, 95% CI 0,65–0,93). Překvapujícím zjištěním bylo, že hemodiafiltrace nesnížila riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin, přestože se to očekávalo na základě předešlých studií, a mortalitní benefit hemodiafiltrace pocházel velkou měrou ze sníženého rizika úmrtí na infekční příčiny (HR = 0,69, 95% CI 0,49–0,96).

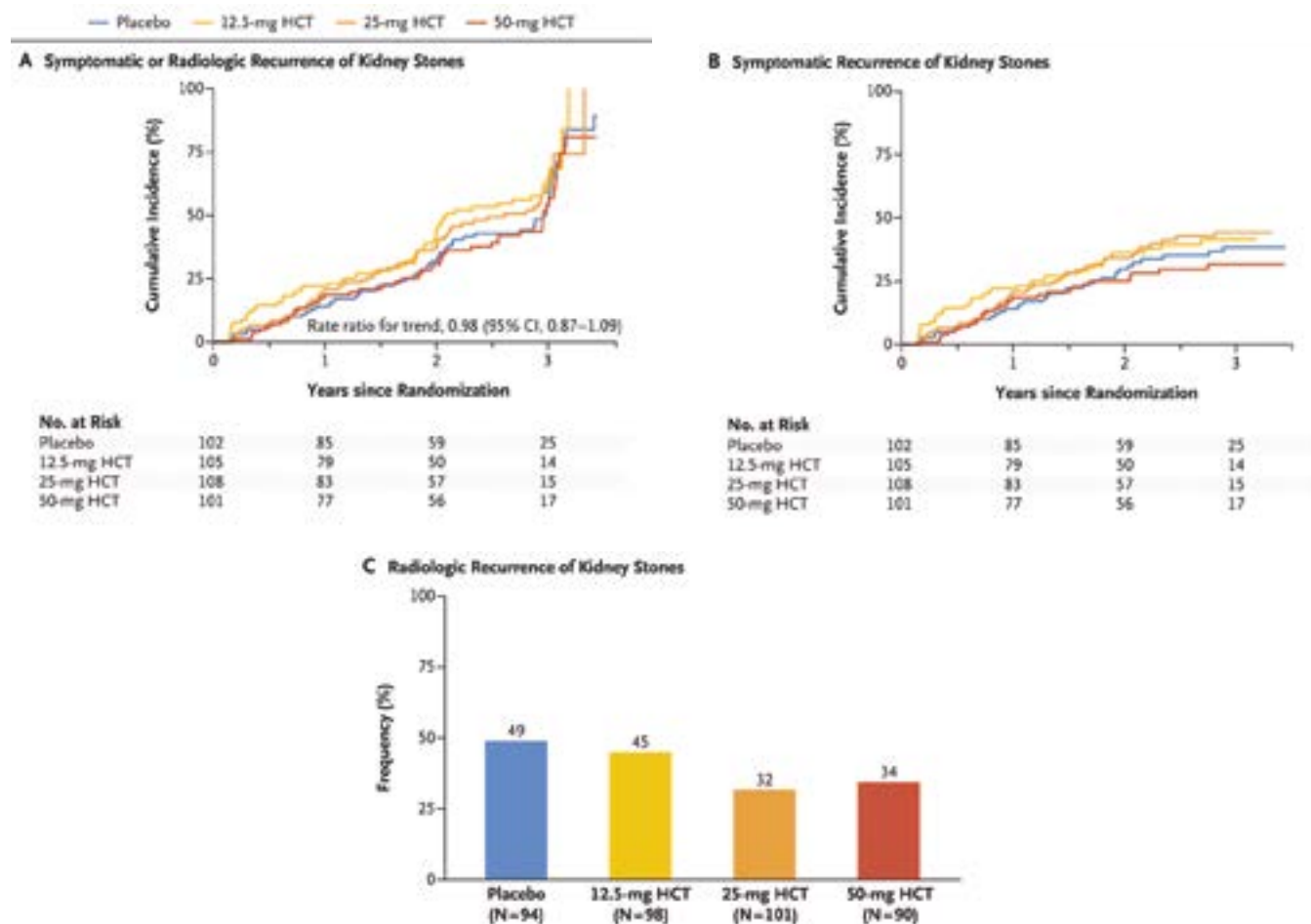
Limitací studie CONVINCe je, že k zařazení byli zvažováni jen pacienti vhodní k hemodiafiltraci, tedy takoví s předpokladem zvládnutí konvekčního objemu alespoň 23 l během jedné procedury. K dosažení takového konvekčního objemu je ale nutný dobrý cévní přístup, který může odrážet lepší cévní zdraví takového pacienta. Zařazování tak byli převážně pacienti zdravější, než je průměr typické dialyzované populace v Evropě a Severní Americe, což vede k obtížnější generalizaci výsledků pro tyto populace. V České republice je ale naprostá většina pacientů podstupující dialýzu léčena právě hemodiafiltrací (21).

Thiazidová diuretika pravděpodobně nezabraňují rekurenci urolitiázy

Protože až 79 % (22) případů urolitiázy je způsobeno konkrementy obsahujícími kalcium, jsou thiazidová diuretika používána posledních 30 let k prevenci jejich rekurence (23). Thiazidy totiž bloádou Na/Cl kanálu v distálním tubulu navodí hypokalcemii, což by mělo teoreticky vést k poklesu rizika rekurence litiázy. Přestože jde o letitou praxi, důkazy o její efektivitě jsou nejisté.

Ve studii NOSTONE bylo zařazeno 416 pacientů s rekurentní urolitiázou, přičemž chemický rozbor konkrementu musel prokázat alespoň 50% zastoupení kalcium-oxalátu, kalcium-fosfátu, nebo jejich kombinaci. Pacienti byli randomizováni do čtyř skupin, tři skupiny byly léčeny hydrochlorthiazidem v dávkách 12,5, 25 nebo 50 mg denně, poslední skupina užívala placebo. Průměrná doba sledování byla 2,9 let. Terapie hydrochlorthiazidem nevedla k nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle (symptomatická nebo radiologická rekurence urolitiázy; Obrázek 7 A), nebo symptomatické rekurence samostatně pro žádnou testovanou dávku hydrochlorthiazidu (Obrázek 7 B), a to i přes prokazatelné snížení kalcémie. Ve skupinách s 25 a 50 mg/den hydrochlorthiazidu byl ale pozorován nižší výskyt radiologické rekurence urolitiázy (odds ratio (OR) = 0,49, 95% CI 0,27–0,87 pro skupinu s 25 mg/den hydrochlorthiazidu; OR = 0,54, 95% CI 0,29–0,98 pro skupinu s 50 mg/den; Obr. 7 C).

Na změnu klinického postupu jen na základě výsledků NOSTONE je v tuto chvíli však brzy. Mezi její limitace totiž patří nižší statistická síla a relativně krátký follow-up, během kterého se kýžené změny nemusely dostatečně projevit (24). Současně jen 63 % zařazených pacientů mělo hyperkalcemii, což je potenciálně skupina pacientů nejvíce profitující z léčby hydrochlorthiazidem. Výsledky studie NOSTONE by ale měly vést klinického lékaře od plošné aplikace k racionálnímu zhodnocení potenciálních výhod tohoto léčiva v konkrétním případě každého pacienta. Nezapomeňme totiž, že užívání hydrochlorthiazidu má své nežádoucí účinky, kromě minerálových poruch jako hypo-

Obr. 7. Hlavní výsledky studie NOSTONE

Modie je znázorněna placebová skupina, žlutě skupina léčená 12,5 mg hydrochlorthiazidu, oranžově skupina léčená 25 mg hydrochlorthiazidu a červeně skupina léčená 50 mg hydrochlorthiazidu. A) Primární kombinovaný cíl definovaný jako symptomatická nebo radiologická rekurence urolitiázy. B) Symptomatická rekurence urolitiázy. C) Frekvence radiologické rekurence urolitiázy. Převzato z (24)

kalemie a hyponatremie především také vyšší riziko rozvoje diabetu a dyslipidemie.

Finerenon zpomaluje progresi CKD u pacientů s diabetem

Systém RAAS hraje významnou roli v rozvoji chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus. Efektivita ACE-inhibitorů a sartanů však může být snížena díky tzv. „únikovému“ fenoménu aldosteronu (25), tedy jeho neúplnou blokadou a následným kompenzatorním vzestupem sérových hladin. To je v ledvině spojeno mimo jiné s prozánětlivým a profibrotickým efektem na glomeruly i tubuly. Logicky se tedy nabízí léčbu kombinovat s antagonistou mineralokortikoidního receptoru (MRA, mineralocorticoid receptor antagonist). Předěšlé studie s MRA starších generací avšak nepřinesly přesvědčivé důkazy o efektivitě tohoto postupu.

Finerenon je perorální, nesteroidní, selektivní MRA třetí generace. Již v předěšlých klinických studiích FIDELIO-DKD (26) a FIGARO-DKD (27) prokázal finerenon významný pozitivní efekt na redukci renálních a kardiovaskulárních příhod v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2DM), předpokládaným diabetickým onemocněním ledvin (DKD) a maximální možnou tolerovanou dávkou ACE-inhibitoru nebo sartanu. Recentně pak byla publikována studie FIDELITY, která souhrnně

analyzovala výsledky předchozích studií (28). Finerenon během tříletého sledování významně snížil riziko renálního kombinovaného cíle definovaného jako selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % proti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin (5,5 vs. 7,1 %; HR = 0,77, 95% CI 0,67–0,88). Finerenon současně významně snížil i riziko kardiovaskulární kombinovaného cíle definovaného jako kardiovaskulární smrt, hospitalizace pro srdeční selhání, nefatální infarkty nebo ikty (12,7 vs. 14,4 %; HR = 0,86, 95% CI 0,78–0,95). Finerenon navíc prokázal dobrý bezpečnostní profil. Přerušení léčby pro závažnou nežádoucí událost bylo podobné ve skupině léčené finerenonem ve srovnání s placebovou větví (6,4 vs. 5,4 %). Hyperkalemie sice byla pozorována častěji u pacientů léčených finerenonem (12 vs. 5,9 %), nicméně množství pacientů, u kterých musela být léčba přerušena z důvodu hyperkalemie bylo celkově velmi nízké, i když o něco vyšší u těch léčených finerenonem (1,7 vs. 0,6 %).

Celkově se dá říci, že finerenon významně snižuje riziko renálních a kardiovaskulárních příhod u pacientů s T2DM a DKD, a to i v případě, že jsou předlčení maximální tolerovanou dávkou ACE-inhibitoru nebo sartanu. Dále se zdá, že riziko vzniku hyperkalemie u finerenonu není zdaleka tak vysoké jako u MRA starších generací. Na základě prezentovaných dat je nyní nově od 1. 9. 2023 schválena úhrada finerenonu pro dospělé pacienty s T2DM, DKD s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 25–60 ml/min/1,73m² a albuminurií alespoň 33,9 g/mol, pokud jsou tito

pacienti léčení maximální tolerovanou dávkou ACE-i nebo sartanu a gli-flozinem, nebo pokud tato léčba není vhodná nebo možná.

Imlifidáza v transplantačních a nefrologických indikacích

Imlifidáza (IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* – Ides, preparát Idefirix) je endopeptidáza, kterou lze použít k potlačení imunitních reakcí zprostředkovaných imunoglobulinem IgG. Unikátní mechanismus účinku spočívající v rozštěpení IgG na fragmenty představuje potenciální alternativu pro terapeutické výměny plazmy u různých onemocnění. Recentně byla imlifidáza podmíněně schválena Evropskou lékovou agenturou pro desenzibilizaci, aby umožnila transplantaci ledviny u vysoce senzibilizovaných pacientů s přítomnými anti-HLA protilátkami proti antigenům dárce a s pozitivní křížovou zkouškou. Pro tuto indikaci je preparát dostupný již také u nás.

Byly provedeny 3 studie fáze II s imlifidázou celkem s 44 pacienty (29–31). Většina pacientů měla přítomny dárcovsky specifické protilátky a 80 % mělo pozitivní křížovou zkoušku vyšetřenou pomocí průtokové cytometrie. Většině pacientů stačila jedna dávka imlifidázy, jenom u 5 nemocných bylo nutné podat druhou dávku imlifidázy, protože první dávka nestačila ke konverzi křížové zkoušky. Koňský antithymocytární globulin (ATG) byl použit jako indukční terapie ve Švédsku, kdežto ve Spojených státech byl podán alemtuzumab 4. pooperační den. Rituximab a IVIG byly podány po prvním týdnu k ovlivnění přítomného reboundu protilátek a jako prevence vzniku akutní protilátkami zprostředkované rejekce. Někteří pacienti v USA rovněž dostali rituximab a IVIG jako desenzibilizační terapii před imlifidázou.

Byly již publikovány výsledky tříletého sledování pacientů s pozitivní křížovou zkouškou pomocí průtokové cytometrie, kteří byli léčeni imlifidázou (32). U 44 % pacientů došlo k opožděnému rozvoji funkce štěpu. Přežití pacientů bylo 90 %, 3 nemocní zemřeli mezi 6.

a 12. měsícem po transplantaci (chřipka, zástava srdce a neznámá příčina smrti). Přežití štěpů cenzurovaného na úmrtí příjemců bylo 84 % ve 3 letech. 3 štěpy byly ztraceny během prvních 6 měsíců (non-HLA hyperakutní rejekce a 2 primární afunkce) a 2 štěpy později, mezi 2. a 3. rokem. Tyto pozdější ztráty štěpu byly přičítány redukci 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 % hned v prvním měsíci. Množství dárcovsky specifických protilátek před transplantací bylo u nemocných s touto rejekcí vyšší (13 009 oproti 5 727 MFI). Kjellman et al. 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 DSA s mediánem (MFI 16 292) a rovněž byli dlouho léčeni na dialýze (9,3 roku). Výsledky této podskupiny byly srovnatelné s celkovou kohortou léčenou s imlifidázou. AMR se vyskytla u 31 % pacientů a přežití štěpů cenzurované na úmrtí bylo 92 %.

Imlifidáza byla v nefrologii rovněž testována při léčbě antirenální rychle progredující glomerulonefritidy s přítomnými protilátkami proti bazální membráně glomerulů (Goodpastureův syndrom). Byla provedena studie fáze IIa (33) u 15 pacientů s cirkulujícími anti-GBM protilátkami a renálním selháním (eGFR < 15 ml/min). Byl zaznamenán rychlý pokles cirkulujících autoprottilátek. Úvodní výsledky studie jsou slibné, žádný nový pacient se nestal závislým na dialýze a u poloviny pacientů již léčených dialýzou se funkce ledvin po léčbě obnovila. 67 % pacientů tak mělo po 6 měsících takovou funkci ledvin, že nebyli závislí na dialýze, což je výrazně lepší hodnota než u většiny dosud publikovaných kohort u anti-GBM glomerulonefritidy, kde je medián záchrany funkce ledvin jenom 31 %. V tuto chvíli probíhá fáze III. klinického zkoušení imlifidázy u této diagnózy.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 24. září 2020;383(15):1436–46.
2. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 4. listopad 2022;
3. Baigent C, Emberson Jonathan R, Haynes R, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. 19. listopad 2022;400(10365):1788–801.
4. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin–Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 1. prosinec 2022;387(22):2021–32.
5. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1. srpen 2017;318(5):432–42.
6. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 17. květen 2022;327(19):1888–98.
7. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. říjen 2011;22(10):1795–803.
8. Barratt J, Rovin BH, Catran D, et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney Int Rep*. říjen 2020;5(10):1620–4.
9. Welander A, Sundelin B, Forde M, et al. Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. září 2013;47(8):678–83.
10. Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, et al. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. srpen 2009;24(8):2476–81.
11. Kloster Smerud H, Fellström B, Hällgren R, et al. Gastrointestinal sensitivity to soy and milk proteins in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. listopad 2010;74(5):364–71.
12. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. březen 2015;30(3):360–6.
13. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 14. srpen 2023 [cited 26. 8. 2023];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01554-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01554-4/fulltext)
14. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney International*. 1. únor 2023;103(2):391–402.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. leden 2019;133(1):e26–50.
16. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. únor 2022;79(2):e21–41.
17. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 27. srpen 2020;22(9):66.
18. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 12. květen 2022;386(19):1781–92.
19. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 20. květen 2015;(5):CD006258.

20. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *New England Journal of Medicine*. 16. červen 2023;0(0):null.
21. Národní registr dialyzovaných pacientů [Internet]. [citován 15. srpen 2023]. Dostupné z: <http://www.nefro.cz/o-rdp/prezentace/>
22. Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and Prevention of Kidney Stones: An Update. *afp*. 1. prosinec 2011;84(11):1234-42.
23. Alexander RT. Do Thiazides Reduce the Risk of Kidney-Stone Recurrence? *New England Journal of Medicine*. 2. březen 2023;388(9):841-2.
24. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2. březen 2023;388(9):781-91.
25. Ubaid-Girioli S, Ferreira-Melo SE, Souza LA, et al. Aldosterone Escape With Diuretic or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin II Receptor Blocker Combination Therapy in Patients With Mild to Moderate Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2. říjen 2013;9(10):770-4.
26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 3. prosinec 2020;383(23):2219-29.
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 9. prosinec 2021;385(24):2252-63.
28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European Heart Journal*. 7. únor 2022;43(6):474-84.
29. Jordan SC, Lorant T, Choi J. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 26. říjen 2017;377(17):1693-4.
30. 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*. 1. srpen 2021;105(8):1808-17.
31. 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*. září 2018;268(3):488-96.
32. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. prosinec 2021;21(12):3907-18.
33. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, et al. Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *J Am Soc Nephrol*. duben 2022;33(4):829-38.