

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 podmíněčně 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. Většinu 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 nespolečnickosti 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 cenzurovaných 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 autoprotilátek. 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, Cattran 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, Fored 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.