

Terapeutické monitorování léčiv v těhotenství

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann²

¹Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Terapeutické monitorování léčiv je specifická metoda oboru klinické farmakologie, určená k monitorování farmakoterapie pomocí měření sérové koncentrace léčiva, následované interpretací erudovaným klinickým farmakologem (event. klinickým farmaceutem) a náležitou spoluprací s klinikem. Základním předpokladem je zde existence užšího vztahu mezi farmakologickým efektem léčiva a jeho koncentrací v organismu, než s jeho dávkou. Těhotenství je spojeno s významnými fyziologickými změnami, které ovlivňují farmakokinetiku léčiv (absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci), a tak mohou ovlivnit jak jejich účinek, tak bezpečnost. V průběhu několika týdnů po porodu se vrací parametry farmakokinetiky zpět do původního stavu jako před otěhotněním. Bohužel, znalosti o změnách farmakokinetiky a požadavcích na dávkování léčiv v průběhu těhotenství nejsou dostatečné. Z tohoto důvodu je terapeutické monitorování léčiv užitečným nástrojem k úpravě dávky také v tomto období. Navíc analýza poměru pupečnickové a mateřské sérové koncentrace při porodu je doporučovanou metodou k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiva a je tedy více užitečná ke stanovení fetální expozice a minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost podávané dávky léčiva. Cílem článku je prezentovat čtenářům informace týkající se využití metody terapeutického monitorování léčiv u těhotných pacientek.

Klíčová slova: těhotenství, farmakokinetika, terapeutické monitorování léčiv.

Therapeutic drug monitoring in pregnancy

Therapeutic drug monitoring is a specific method of clinical pharmacology for monitoring of pharmacotherapy using measurement of drug serum concentrations followed by interpretation of erudite clinical pharmacologist (eventually clinical pharmacist) and good cooperation with clinician. The concept of the method rests on the assumption that clinical effect correlates better with drug concentration than with the dose. Pregnancy is associated with significant physiological changes that alter the pharmacokinetic of drugs (absorption, distribution, metabolism and excretion) and potentially affect both their efficacy and safety. These variations occur during pregnancy and return to the nonpregnant state some weeks after delivery. However, little is known about these pharmacokinetic changes and dose requirements during pregnancy. Therefore therapeutic drug monitoring may be a useful tool for dose adjustment as the pregnancy progresses. In addition, measuring the umbilical cord/maternal serum drug level ratio at birth is the method recommended to assess transplacental transfer and it is more useful for the estimation of fetal exposure and minimization of the risk of fetal effects than the given dose. We would like to present informations relating to utilization of therapeutic drug monitoring method in pregnant patients.

Key words: pregnancy, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring.

Úvod

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je metoda využívaná k monitorování farmakoterapie celé řady onemocnění pomocí stanovení koncentrace léčiva v krvi (tzn. v séru, plazmě, případně v plné krvi). Základním předpokladem je zde existence užšího vztahu mezi farmakologickým efektem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho

dávkou. Správně provedené TDM má mít tři základní části: 1) stanovení koncentrace léčiva pomocí moderních analytických metod, 2) interpretace naměřené koncentrace léčiva erudovaným klinickým farmakologem (event. klinickým farmaceutem), 3) zpětná vazba s klinikem, jeho akceptace doporučení a případná další kontrola. Výsledkem je nastavení optimální dávky léčiva u individuálního pacienta,

což umožní racionální terapii s minimalizací výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality i morbidity, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života. TDM je vhodné provádět z mnoha důvodů. Může se jednat o léčiva, jejichž účinek je obtížně klinicky měřitelný (antiepileptika), s úzkou terapeutickou šíří (digoxin), s farmakokinetikou 0. řádu (fenytoin) nebo v případě intoxikace.

Tab. 1. Korelace mezi porodní hmotností/porodní délkou a denní dávkou, dávkou vztahenou na kg tělesné hmotnosti, mateřskou koncentrací a pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové; * = korelační koeficient, ns = nesignifikanční (13)

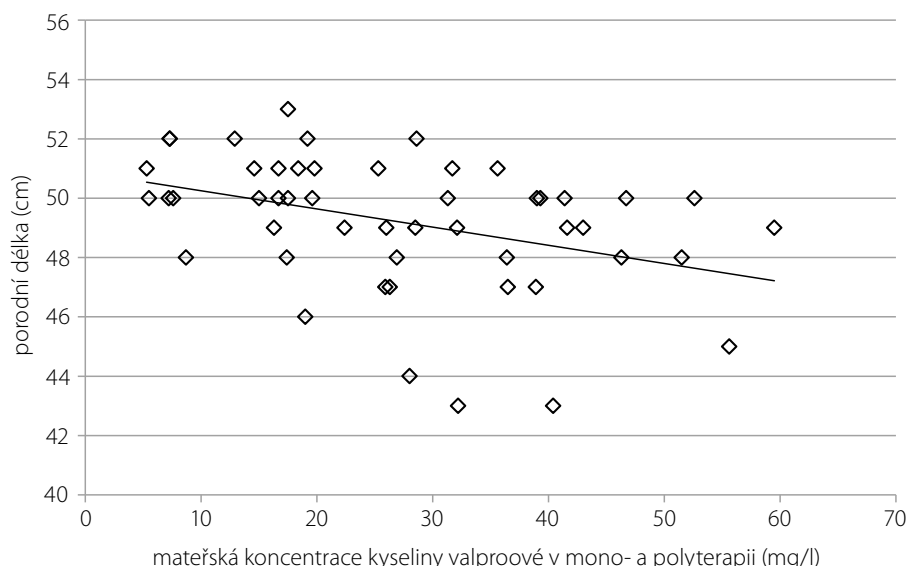
	dávka (mg)	dávka/kg (mg/kg)	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono + polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono + polyterapie)
porodní hmotnost	ns	ns	ns	ns	p = 0,0081 -0,3602*	p = 0,0447 -0,2770*
porodní délka	ns	ns	p = 0,0032 -0,5123*	p = 0,0290 -0,3925*	p = 0,0016 -0,4345*	p = 0,0114 -0,3550*

Z hlediska pacienta lze takto objektivizovat lékové interakce, adherenci k léčbě, změny farmakokinetiky při chorobných stavech (onemocnění jater a ledvin, srdeční selhání) i změny farmakokinetiky při odlišných fyziologických stavech, jako je stáří, různá období dětského věku, těhotenství a kojení (1). Mateřskou a fetální reakci na léčivo podané v těhotenství ovlivňují dva základní faktory: 1) intra- a intraindividuální změny ve farmakokinetice léčiva v mateřském organismu, týkající se compliance, absorpce, distribuce, metabolismu i exkrece, 2) placent-fetální jednotka, která ovlivňuje množství léčiva procházejícího i metabolizovaného placentou a distribuci i eliminaci léčiva plodem. TDM lze u řady chorob využít k nastavení optimální dávky léčiva u těhotné ženy k zajištění terapeutického efektu s minimalizací nežádoucích účinků. Navíc analýza poměru pupečnickové a mateřské sérové koncentrace při porodu je doporučovanou metodou k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiva a je tedy více užitečná ke stanovení fetální expozice a minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost dávky léčiva užívaného matkou (2, 3). V případě chronické medikace je doporučováno plánované těhotenství pokud možno v době kompenzace onemocnění se stanovením tzv. „základní“ koncentrace před otěhotněním nebo co nejdříve na začátku těhotenství, která bude sloužit jako referenční (srovnávací) pro porovnání s koncentracemi získanými v průběhu těhotenství. Další měření mohou být prováděna měsíčně, každý druhý měsíc nebo každý trimestr v závislosti na typu léčiva a klinickém stavu pacientky. Jestliže je potřeba v průběhu těhotenství dávku léčiva zvýšit, bývá většinou po porodu snižována, aby nedošlo k předávkování (3).

Antibiotika

Přibližně jedné ze čtyř těhotných žen bývá předepisováno nějaké antibiotikum (ATB), což v souhrnu tvoří téměř 80 % veškeré preskripce v těhotenství. Vystavení plodu ATB bývá spojováno jak s krátkodobými (kongenitální abnormality), tak dlouhodobými (změny střevní mikroflóry, astma,

Graf 1. Vztah mezi porodní délkou a mateřskou koncentrací kyseliny valproové v mono- a polyterapii; p = 0,0016, korelační koeficient = -0,4345 (13)



atopická dermatitida) následky u novorozence. Bohužel, pouze asi jen u 10 % těchto léčiv jsou dostupné dostatečné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti při užívání v těhotenství. Beta-laktamy, vankomycin, nitrofurantoin, metronidazol, klindamycin a fosfomycin jsou obecně považovány za bezpečné a účinné, naopak fluorochinolony a tetracykliny je doporučováno se vyhnout. Fyziologické změny v těhotenství vedou ke zvýšení glomerulární filtrace, celkového tělesného objemu i srdečního výdeje. Tím může dojít ke změně farmakokinetiky ATB s potřebou úpravy dávky nebo monitorování hladin (4). TDM je v obecné populaci rutinně prováděno zejména v případě aminoglykosidových antibiotik amikacinu a gentamicinu, u vankomycinu a nejnověji také u beta-laktamových antibiotik.

Aminoglykosidy se vyznačují koncentracně-dependentním baktericidním účinkem a dlouhým post-antibiotickým efektem. Jejich účinnost a nežádoucí účinky (nefro- a ototoxicita) vykazují těsný vztah k dosažené sérové koncentraci, a proto má TDM klíčovou úlohu v optimalizaci jejich dávkování a minimalizaci toxicity (5). O použití aminoglykosidů v těhotenství jsou dostupné pouze omezené údaje. Dle informací od výrobců lze amikacin i gentamicin podat těhotné ženě,

pouze pokud je to nezbytně nutné a současně není doporučována aplikace v jedné denní dávce (6). Práce autorů Martingano a spol. však prokázala, že v případě chorioamnionitidy při porodu je podávání gentamicinu v jedné denní dávce spojeno s lepším výsledkem léčby a nižším rizikem poporodní endometritidy ve srovnání s tradičním dávkováním v 8hodinovém intervalu (7).

Vankomycin je baktericidní ATB s úzkým terapeutickým rozmezím. Příliš nízká dávka je neúčinná a zvyšuje riziko vzniku rezistence, naopak příliš vysoká dávka může vést k nefro- a/nebo ototoxicitě. Jako nejvhodnější ukazatel účinnosti je zde uváděn poměr AUC_{24}/MIC (plocha pod křivkou za 24 hodin) a minimální inhibiční koncentrace (MIC), tj. $AUC_{24}/MIC \geq 400$. V běžné klinické praxi se však jako náhrada používá jednodušší stanovení údolní koncentrace vankomycinu, přičemž široká intra- a interindividuální variabilita jeho farmakokinetiky dokazuje potřebu TDM u každého jednotlivého pacienta (8). S podáváním vankomycinu během těhotenství dosud nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti a dle doporučení výrobců se může podávat pouze pokud je jednoznačně indikován a po pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika (6). Jednou z možností je chemoprophylaxe při porodu u pacientek, u nichž byl

prokázán streptokok skupiny B a vysoké riziko alergie na penicilinová ATB a současně rezistence na klindamycin (9).

Beta-laktamová ATB vykazují účinek časově-dependentní, tzn. že čas, po který zůstává volná (nevázaná, tj. free – f) sérová koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací vyvolávajícího mikroorganismu ($fT > MIC$) nejlépe charakterizuje jejich účinnost. Konkrétní čas pro % $fT > MIC$ není jednoznačně určen a pro zajištění baktericidní aktivity je uváděn v rozmezí 40–70 % dávkového intervalu. Novější data však ukazují, že u kriticky nemocných je vhodnější vyšší a delší expozice těmto ATB a k maximalizaci účinku je navrhováno až 90–100% $fT > 4–5 \times MIC$ (10). TDM je na našem pracovišti v současnosti prováděno u meropenemu, ceftazidimu, cefotaximu, cefepimu a piperacilinu/tazobaktamu. Dle výrobců jsou v těchto případech údaje o podávání těhotným ženám omezené nebo nejsou vůbec k dispozici a tato ATB mají být během těhotenství používána pouze v případě, že jsou jasně indikována a že očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a plod (6).

Antiepileptika

Epilepsie jako jedno z nejčastějších chronických neurologických onemocnění ovlivňuje 3–4 z 1000 těhotenství, přičemž podíl těhotných žen užívajících antiepileptika (AEP) má v současnosti stoupající trend z důvodu zvyšujícího se počtu indikací této medikace, což jsou kromě epilepsie také např. bipolární porucha, bolest a další neurologické a psychiatrické choroby. Přestože je užívání AEP během těhotenství spojeno s velkými kongenitálními malformacemi, není jejich vysazení během těhotenství doporučováno, protože riziko nekontrolovaných epileptických záchvatů je závažné jak pro matku, tak plod. Těhotenství ovlivňuje farmakokinetiku AEP, což může vést k poklesu jejich sérových koncentrací a ke zvýšení rizika záchvatů, což bylo prokázáno zejména u lamotriginu. Naopak po porodu dochází během 10–14 dní k úpravě farmakokinetiky do prekoncepčních hodnot a v případě ponechání dávky AEP zvýšené během těhotenství může dojít k dosažení toxické koncentrace. Tyto změny koncentrací AEP se během těhotenství a krátce po porodu interindividuálně výrazně liší. TDM proto napomáhá k optimalizaci farmakoterapie epilepsie také v tomto období nestabilní farmakokinetiky, a to jak v průběhu těhotenství, tak během

prvních 2 týdnů po porodu (11, 12). Na příkladu kyseliny valproové bylo již také prokázáno, že analýza poměru pupečnickové/mateřské sérové koncentrace při porodu je přesnější ke stanovení fetální expozice a k minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost dávky užívané matkou (13). U tohoto AEP bylo zdokumentováno, že existuje statisticky významná nepřímá závislost mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou, tak pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové, avšak bez závislosti na její denní dávce nebo na dávce vztahované na kilogram tělesné hmotnosti (tabulka 1, graf 1).

Psychofarmaka

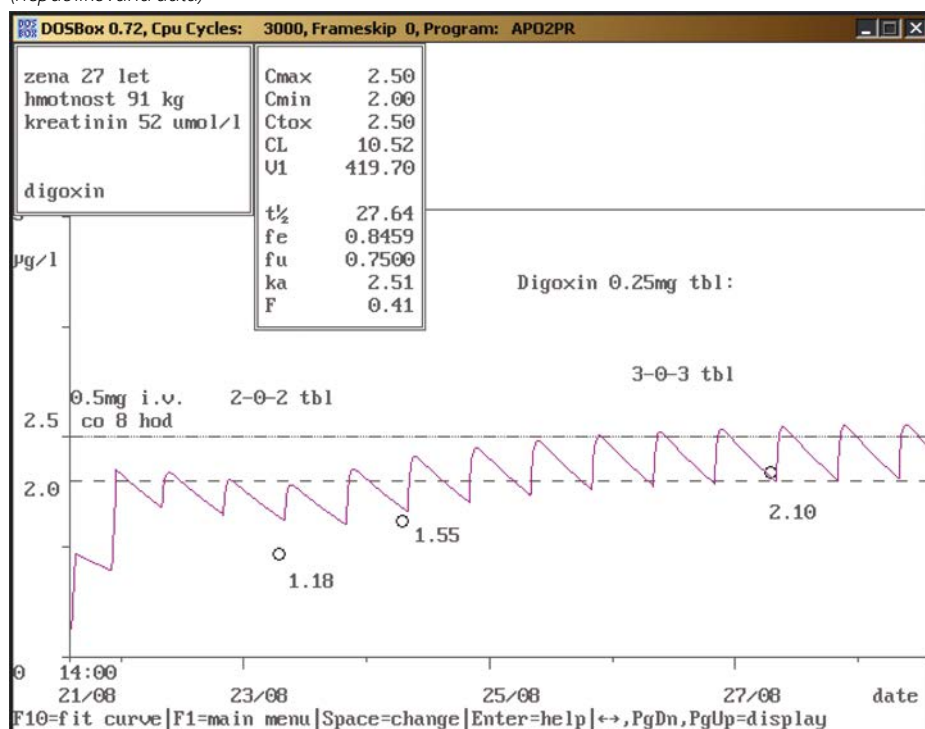
Přestože v případě psychických onemocnění je efektivní farmakoterapie dostupná, až v 50 % případů je odpověď na léčbu ve standardních dávkách nedostatečná a u části pacientů jsou pozorovány závažné nežádoucí účinky. Důvodem je významná interindividuální variabilita farmakokinetiky psychofarmak, kdy při stejné dávce může dojít k více než 20násobným rozdílům v dosažené sérové koncentraci. TDM je proto vhodným nástrojem k individuální úpravě dávkování. Podobně jako u ostatních skupin léčiv je i zde doporučované „terapeutické referenční rozmezí“ pouze orientační a nemusí být použitelné pro všechny pacienty, z nichž někteří mohou vykazovat

optimální terapeutickou odpověď při odlišné koncentraci. U psychofarmak (stejně jako u AEP) má však nastavení tzv. „individuální terapeutické koncentrace“ u daného pacienta zásadní význam. To platí i v době těhotenství a kojení, kdy by dosažená sérová koncentrace psychofarmaka měla zajistit minimalizaci rizika jak relapsu onemocnění na straně matky, tak nežádoucí expozice na straně plodu nebo kojeného dítěte. TDM by mělo být prováděno minimálně jednou za každý trimestr a během prvních 24 hodin po porodu (14, 15).

Kardiovaskulární léčiva

Amiodaron je jedním z neefektivnějších léčiv v terapii srdečních arytmií, jeho využití je však komplikováno interindividuální farmakokinetikou, rizikem lékových interakcí a závažnými nežádoucími účinky. Vztah mezi sérovou koncentrací amiodaronu (včetně farmakologicky aktivního metabolitu desethylamiodaronu) a klinickým efektem nebyl dosud zcela objasněn, nicméně v současnosti se jako vhodné jeví udržení koncentrace nad 0,5 mg/l, resp. 1,0 mg/l. Možné je také nastavení „individuální terapeutické koncentrace“ u daného pacienta, při které je dosažena optimální klinická odpověď (16). Vzhledem k účinkům na štítnou žlázu plodu je amiodaron v těhotenství kontraindikován, vyjma případů, kdy benefit

Graf 2. Využití TDM při dg. supraventrikulární tachykardie plodu léčené digoxinem užívaným matkou (nepublikovaná data)



převládá nad rizikem. V těchto zvláštních případech je třeba velmi pečlivě zvážit potenciální přínos terapie (6). Jedná se zejména o léčbu tachyarytmie těhotné ženy a také vyvíjejícího se plodu, kde je možno aplikovat amiodaron buď transplacentárně (kdy lék užívá matka), nebo intrauterinně (zejména v případě fetálního hydropsu) s aplikací injekce amiodaronu intraperitoneálně nebo do intra-amniotického prostoru. Ve velmi vzácných případech se mohou objevit mateřská a fetální tachyarytmie současně, zde byla úspěšná transplacentární léčba amiodaronem již také popsána (17, 18).

Digoxin je indikován k léčbě chronického srdečního selhání a/nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor (6). U pacientů s chronickým srdečním selháním léčených ACE inhibitory a diuretiky bylo zjištěno, že digoxin oproti dříve doporučovanému terapeutickému rozmezí 0,8–2,0 µg/l snižuje mortalitu a nutnost hospitalizace v koncentracích nižších, a to 0,5–0,9 µg/l (19). U těhotných žen bylo prokázáno, že hladiny digoxinu dosahují v séru novorozence podobných hodnot jako v séru matky, čehož se využívá k transplacentární léčbě jak supraventrikulárních, tak atriálních tachyarytmií plodu. Cílová koncentrace v séru matky by zde měla být vyšší (2,0–2,5 µg/l) s kontrolou známek případné mateřské a fetální toxicity. V případě hydropsu plodu je možná také přímá fetální intramuskulární aplikace digoxinu (17). Příklad využití TDM při dg. supraventrikulární tachykardie plodu léčené digoxinem užívaným matkou je znázorněn v grafu 2.

LITERATURA

- Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. Čas Lék čes 2010; 149: 482–487.
- Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. Int Rev Neurobiol 2008; 83: 227–240.
- Westin AA, Reimers A, Spigset O. Should pregnant women receive lower or higher medication doses? Tidsskr Nor Laegeforen 2018 Oct 30; 138(17).
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin, M.A. Review of Antibiotic Use in Pregnancy. Pharmacotherapy 2015 Nov; 35(11): 1052–1062.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování amikacinu a gentamicinu v rutinní klinické praxi. Vnitř Lék 2015; 61(1): 33–41.
- SÚKL [online] [cit. 4. 6. 2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- Martingano D, Renson A, Rogoff S, et al. Daily gentamicin using ideal body weight demonstrates lower risk of postpartum endometritis and increased chance of successful outcome compared with traditional 8-hour dosing for the treatment of intrapartum chorioamnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med 2018 Apr; 12: 1–5.

Antiastmatika

Nadměrná, resp. neadekvátní léčba bronchiálního astmatu během těhotenství zvyšuje riziko nežádoucích účinků u matky a zvláště pak u plodu. V praxi nicméně převažují rizika z nedostatečné léčby, což může vést nejen k ohrožení matky, ale i plodu, a to především následky hypoxemie. Platí zásada, že špatná kontrola astmatu představuje pro matku i plod větší riziko než případné nežádoucí účinky obvyklé protiastmatické medikace. Farmakoterapie se v zásadě neliší od léčby astmatu mimo těhotenství, preferovány jsou budesonid ze skupiny inhalačních kortikosteroidů, nedokromil a montelukast z ostatních kontrolujících léků, ipratropium z úlevových léků a omalizumab u těžkého refrakterního astmatu. V případě léčby teofyliny je nutné monitorovat každý trimestr sérovou koncentraci, která by se měla pohybovat v rozmezí 5–12 mg/l (20).

Imunosupresiva

Pokračování v imunosupresivní terapii je v průběhu těhotenství potřebné u žen po orgánové transplantaci nebo trpících autoimunitní chorobou. Zásadní je zde nejen plánované těhotenství v době kompenzace onemocnění, ale také výběr vhodného léčiva k zajištění prevence komplikací u matky a současně minimalizaci rizika u plodu. Některá imunosupresiva jsou teratogenní a měla by být zaměněna ještě před otěhotněním (např. mykofenolát), zatímco jiná vyžadují pravidelné monitorování koncentrací jak v průběhu těhotenství, tak v brzkém poporodním období, což jsou zejména kalcineurinové

inhibitory takrolimus a cyklosporin A. U těchto dvou imunosupresiv byla jako u většiny ostatních léčiv prokázána změna farmakokinetiky během těhotenství a doporučeno zvýšení dávky tak, aby byla dosažena bezpečná a stabilní úrovně koncentrace v séru matky (21).

Závěr

Terapeutické monitorování je vhodné zejména u léčiv, u nichž byl prokázán užití vztah mezi farmakologickým efektem a jeho koncentrací v organismu než s dávkou. Výsledkem této metody je nastavení dávky léčiva tak, aby byl dosažen optimální klinický účinek se současnou minimalizací výskytu nežádoucích účinků, a to včetně těhotenství, tzn. období charakterizované nestabilní a neprediktabilní změnou farmakokinetiky mnoha léčiv. V případě současného stanovení mateřské a pupečnickové sérové koncentrace při porodu lze TDM využít také jako marker fetální expozice léčivu užívanému matkou. V případě chronické medikace je doporučováno plánované těhotenství pokud možno v době kompenzace onemocnění se stanovením tzv. „základní“ koncentrace před otěhotněním nebo co nejdříve na začátku těhotenství, která bude sloužit jako referenční pro porovnání s koncentracemi získanými v průběhu těhotenství. Další měření mohou být prováděna měsíčně, každý druhý měsíc nebo každý trimestr v závislosti na typu léčiva a klinickém stavu pacientky. Jestliže je potřeba v průběhu těhotenství dávku léčiva zvýšit, bývá většinou po porodu snižována, aby nedošlo k předávkování.

- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování vankomycinu v rutinní klinické praxi. Vnitř Lék 2014; 60(10): 846–851.
- Towers CV, Weitz B. Transplacental passage of vancomycin. J Matern Fetal Neonatal Med 2018 Apr; 31(8): 1021–1024.
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Identifying „at-risk“ patients for sub-optimal beta-lactam exposure in critically ill patients with severe infections. Crit Care 2017 Nov 21; 21(1): 283.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. - „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 16–22.
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. Ther Drug Monit 2018 Oct; 40(5): 526–548.
- Kacířová I, Grundmann M, Brozmanova H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord - correlation with birth length and weight. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2015; 159(4): 569–575.
- Kacířová I, Grundmann M, Uřínová R. Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak. Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 131–134.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018 Jan; 51(1–2): 9–62.
- Hrudikova I, Kacířová I, Grundmann M, Duricova J, Kacířová I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2017 Jun; 161(2): 134–143.
- Gabarin N, Jaeggi ET, Spears DA, Sermer M, Silversides CK, Bhagra CJ. Concurrent maternal and fetal tachyarrhythmia in pregnancy. Obstet Med 2017 Dec; 10(4): 195–197.
- Lin PH, Wu HH, Tsai HD, Hsieh CT. Successful treatment of atrial flutter by repeated intraperitoneal and intra-amniotic injections of amiodarone in fetus with hydrops. Taiwan J Obstet Gynecol 2016 Jun; 55(3): 434–436.
- Grundmann M, Kacířová I. Personalizovaná farmakoterapie digoxinem. Vnitř Lék. 2015; 61(5): 406–409.
- Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM; 2015.
- Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. Kidney Int 2017 May; 91(5): 1047–1056.