

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XIV / Číslo 1

Březen 2016

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

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

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně



Redakce:

Bc. Jitka Štěrbová

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

Copyright © 2016

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.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- **Nová antikoagulancia a ledviny** 2

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- **Hypotenze – stále podceňovaný faktor akutního poškození ledvin** 4
- **Synbiotická terapie ovlivňuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin složení střevního mikrobiomu a produkci uremických toxinů** 5
- **Je intravenózní aplikace železa u nemocných s CKD výhodnější než perorální podání? Výsledky studie REVOKE** 7
- **Klinické, genetické a močové faktory ovlivňující exkreci uromodulinu** 9
- **Nízká sérová koncentrace bikarbonátů předpovídá zánik reziduální renální funkce u PD peritoneálně dialyzovaných pacientů** 10
- **Včasná nefrologická péče před rozvojem terminálního selhání ledvin** 12
- **Jak častá je hypoxémie během hemodialýzy, u kterých pacientů se vyskytuje a jaký je její klinický a prognostický význam?** 13
- **Paradox obezity je modifikován současnou přítomností zánětu** 14
- **HLA inkompatibilní transplantace ledviny od žijících dárců jsou spojeny s delším přežitím pacientů oproti dialyzační léčbě** 16
- **Kasuistika – ANCA asociovaná vaskulitida v kombinaci s AL amyloidózou** 17



www.nefrol.cz

Vydává Česká nefrologická společnost
a Společnost pro orgánové transplantace ČLS JEP

MEDONET



Nová antikoagulancia a ledviny

MUDr. Jan Vachek

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

Klinika nefrologie VFN a 1. LF UK v Praze

Úvod

Zlatý standard prevence tromboembolických příhod donedávna představovala antikoagulace antagonisty vitamínu K (VKA), v podmínkách České republiky antikoagulace warfarinem. Vedle dobře známých úskalí terapie VKA (nutnost pravidelné monitorace koagulačních parametrů – INR, často obtížné udržování INR v účinném rozmezí, dietní omezení a nemožnost okamžitého zrušení účinku) se v poslední době stále více upozorňuje na cévní a renální rizika spojená s touto léčbou. U pacientů s pokročilou renální insuficiencí a v dialyzačním programu je podávání VKA spojeno s rizikem vzniku cévních kalcifikací, kalcifikující uremické arteriopatíe (kalcifylaxe) (Galloway et al., 2015), kumarinem indukovaných kožních nekrotéz (CISN) a recentně popsanou nozologickou jednotkou – warfarinem indukovanou nefropatií (Brodsky et al., 2011). Jde o komplikace vedoucí k podstatnému zhoršení prognózy pacienta a nežádoucí spojené s fatálním vyústěním (např. kalcifylaxí) (Galloway et al., 2015), nejsou-li správně rozpoznány a léčeny.

U nemocných s chronickou renální insuficiencí často vyvstává potřeba rozhodnutí, zda a jak u pacienta provádět antikoagulaci, což je způsobeno výrazně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a vysokou mortalitou (Coresh et al., 2007; Reinecke et al., 2015). Nejčastějším důvodem zvažování chronické antikoagulační léčby je přítomnost fibrilace síní, která je u pacientů s renální insuficiencí podstatně častější než u pacientů s normální funkcí ledvin (Reinecke et al., 2015). Přesto zůstává podle nedávného sdělení německých autorů jedna třetina pacientů s fibrilací síní a se skóre CHA₂DS₂-VASc > 2 (Camm AJ et al., 2012) bez adekvátní antikoagulace, přičemž příčinou mohou být obavy z komplikací léčby VKA, ale i zažitá nesprávná představa o relativní benignosti fibrilace síní (Wichterle a Kautzner, 2016). U nemocných s fibrilací síní a s renální insuficiencí též byly méně často indikovány ablační výkony a méně často byli tito pacienti léčeni antiarytmiky (Reinecke et al., 2015).

Nová perorální antikoagulancia (NOAC), uvedená na trh v posledních letech, by mohla i u nemocných s renální insuficiencí představovat ve srovnání s VKA efektivnější a přitom méně rizikovou možnost prevence vzniku tromboembolických stavů. Cílem sdělení je podat přehled o jednotlivých nových antikoagulanciích, která jsou dostupná na českém trhu, z pohledu nefrologa.

Dosavadní možnosti chronické antikoagulace u pacientů s renální insuficiencí

Dosud jsou pacienti s pokročilejší renální insuficiencí a v dialyzačním léčení, u nichž je indikována chronická antikoagulace, nejčastěji léčeni VKA a v případě jejich kontraindikace nízkomolekulárními hepariny (LMWH). Výhodou VKA je vedle nízkých nákladů na léčbu dlouhodobá zkušenost s jejich podáváním a možnost užívání jedenkrát denně, mezi nevýhody patří dietní omezení, nemožnost okamžitého zrušení účinku (nedostupnost specifického antidota s rychlým účinkem) a cévní a renální komplikace (Galloway et al., 2015; Brodsky et al., 2011).

Cévní komplikace zahrnují kalcifikující uremickou arteriopatíi, kalcifikace ve velkých tepnách a na chlopních, ale i v jiných lokalizacích. Léčba VKA zvyšuje riziko těchto komplikací dvakrát až desetkrát. Kalcifikace velkých tepen může později znemožnit provedení transplantace ledviny, kalcifikující uremická arteriopatíe je spojena s vysokou mortalitou (Galloway et al., 2015; Brodsky et al., 2011).

Warfarinem indukovaná nefropatie je nově popsána nozologická jednotka, která je charakterizována náhlou progresí renální insuficience, prokrvácením glomerulů a přítomností erytrocytárních válců v tubulech. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, souběžná léčba kyselinou acetylsalicylovou, proteinurie a arteriální hypertenze. Přestože jde o stav, který se častěji vyskytuje u pacientů s nefropatií, může se warfarinem indukovaná nefropatie manifestovat i u pacientů s normální renální funkcí (Galloway et al., 2015; Brodsky et al., 2011; Ryan et al., 2014).

Výhodou nízkomolekulárních heparinů je jejich dobře předvídatelný účinek a poměrně velká bezpečnost, naopak nevýhodou je nutnost injekční aplikace, riziko vzniku kožních defektů a indukací, dále též riziko vzniku heparinem indukované trombocytopenie a rovněž vysoká cena (Sartori et al., 2016).

Nová antikoagulancia z pohledu nefrologa

Dabigatran

Dabigatran je přímý inhibitor trombinu, který je vylučován z 80 % renálně a jen z malé části biliárně. Z toho vyplývají limitace jeho užití u pacientů s renální insuficiencí, kdy je nutné při vypočtené glomerulární filtraci (eGF) v rozmezí 49–30 ml/min zvažovat podání nižší dávky a při poklesu eGF pod hodnotu 30 ml/min již dabigatran dále nepodávat (Hijazi et al., 2014; SPC Pradaxa). Pokud dabigatran podáváme v indikaci léčby a prevence rekurence hluboké žilní trombózy a plicní embolie, je z praktického hlediska též nevýhodou nutnost zahájení terapie heparinem, terapie tzv. single drug v této situaci není možná. Dabigatran je substrátem P-glykoproteinu, z čehož vyplývají některé interakce. Pokles koncentrace dabigatranu způsobený enzymatickou indukci je nutné očekávat po podání třezalky a rifampicinu, naopak ke vzestupu může dojít po užití verapamilu, amiodaronu a clarithromycinu (Hijazi et al., 2014; SPC Pradaxa). Z tohoto důvodu je nutné u pacientů léčených verapamilem volit nižší dávkování, stejně jako u pacientů starších 80 let. Dabigatran je dialyzovatelný, vazba na plazmatické bílkoviny je poměrně nízká (35 %). Monitoring koncentrací lze provádět pomocí speciálních testů, orientačně lze k posouzení užití trombinový čas. Nespornou výhodou dabigatranu je existence cíleného antidota idarucizumabu, po jehož aplikaci dochází k rychlému a úplnému zrušení antikoagulační aktivity dabigatranu (Miyares et al., 2015).

Z pohledu nefrologa je však třeba upozornit na existenci ka-suistických sdělení o WRN-like syndrome (warfarin-like nephropathy) po léčbě dabigatranem, byl též opakovaně popsán vzestup systolického krevního tlaku (Ryan et al., 2014).

Rivaroxaban

Rivaroxaban je přímý inhibitor faktoru Xa, který se až z 95 % váže na plazmatické bílkoviny, není proto dialyzovatelný. Je eliminován zhruba z jedné třetiny renálně, při poklesu eGF tedy dochází jen k relativně nevýznamnému zvýšení plazmatické koncentrace (Hart et al., 2013; SPC Xarelto). Při poklesu eGF na hodnotu 49–15 ml/min/1,73 m² je nutné v závislosti na indikaci a vzhledem k riziku tromboembolismu zvážit úpravu dávky. Jako jediné nové antikoagulans má rivaroxaban prospektivně testovanou renální dávku, tzn. že všichni pacienti s eGF nižší než 50 ml/min/1,73 m² byli léčeni redukovanou dávkou. Rivaroxaban není zatím doporučen u pacientů s eGF nižší než 15 ml/min a u nemocných léčených dialýzou, dle výsledků farmakokinetických studií se zdá, že by podávání redukováných dávek těmto pacientům mohlo být bezpečné, k prokázání této skutečnosti však bude třeba dalších studií (De Vriese et al., 2015).

Rivaroxaban je substrátem P-glykoproteinu a interaguje s enzymy CYP3AR. Monitorace je možná testem anti-Xa speciálně kalibrovaným na rivaroxaban. Specifické antidotum (andexanet α) není v době publikace tohoto sdělení zatím uvolněno k použití, studie 3. fáze již však byla dokončena a publikována a u Evropské lékové agentury byl zahájen proces registrace. Pokud je plánován operační výkon u pacienta antikoagulovaného rivaroxabanem, při přetrvávajícím antikoagulačním účinku invazivní výkon odkládáme nebo zvažujeme podání protrombinového komplexu. Účinek protrombinového komplexu na protrombinový čas je promptní (cca 15 min) (Ghadimi et al., 2016; Siegal et al., 2015).

Značnou výhodou rivaroxabanu je možnost začít pacienta léčit ihned jedním přípravkem bez předchozí parenterální antikoagulace (tzv. single drug princip) a nespornou výhodou je rovněž podávání jedenkrát denně (Hart et al., 2013; SPC Xarelto).

Apixaban

Apixaban je rovněž přímý inhibitor faktoru Xa. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 90 %, není tedy dialyzovatelný. Renální eliminace je podobná jako u rivaroxabanu (27 %), k monitoraci účinku lze užít stejné laboratorní vyšetření adjustované na apixaban. Interakční potenciál je srovnatelný s rivaroxabanem (Eikelboom et al., 2012; SPC Eliquis), v krátké době se plánuje uvedení nového antidota andexanetu α , které efektivně antagonizuje účinky všech xabanů a LMWH (Ghadimi et al., 2016; Siegal et al., 2015).

Podobně jako rivaroxaban není ani apixaban doporučen při poklesu eGF pod hodnotu 15 ml/min/1,73 m² a při eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² je třeba snížit dávku. Nevýhodou apixabanu je nutnost podávání dvakrát denně (SPC Eliquis).

Možnosti snížení rizika krvácení při léčbě novými antikoagulancii z pohledu nefrologa

1. Nutnou podmínkou je zhodnocení renální funkce. Je třeba upozornit na skutečnost, že ve většině klinických hodnocení s NOAC byla k odhadu renální funkce užita rovnice dle Cockrofta a Gaulta. Je zřejmé, že při užití jiných vzorců nebo metod (CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MDRD-2 – Modification of Diet in Renal Disease 2, Lund-Malmö, výpočty založené na stanovení hodnoty cystatinu C nebo na stanovení clearance kreatininu) může dojít k nadhodnocení nebo k podhodnocení renální funkce a při stanovování renální funkce by pro potřeby úpravy dávek nových antikoagulancii měla být užita rovnice dle Cockrofta a Gaulta (Sardar et al., 2014).
2. Do studií nebyli zahrnuti pacienti s elevací hodnot jaterních enzymů (dvojnásobné překročení horní hranice normy), pře-

devším při podávání xabanů je proto nutná opatrnost. Rovněž nebyli zahrnuti pacienti s extrémní tělesnou hmotností (nižší než 50 kg a vyšší než 120 kg). V takovém případě se doporučuje podávat standardní dávky, ale pacienty je nutno monitorovat ve zvýšené míře (Graff a Harder, 2013).

3. Před zahájením podávání NOAC je třeba pečlivě zhodnotit farmakologické anamnézy s cílem odhalit možné lékové interakce (např. s amiodaronem, verapamilem nebo makrolidy). Nutnou podmínkou je rozbor osobní anamnézy se zřetelem na možné absolutní kontraindikace léčby NOAC (např. krvácení z jícnových varixů v anamnéze, intrakraniální krvácení nebo cévní malformace) (SPC Pradaxa; SPC Xarelto; SPC Eliquis).
4. Principiálně nejsou při léčbě NOAC nutné laboratorní kontroly koncentrací nebo účinnosti. Ve specifických situacích však lze laboratorní monitoring doporučit (např. před změnou antikoagulancia, při nutnosti souběžné antiagregační léčby, při abnormální hmotnosti pacienta nebo riziku lékových interakcí, u pacientů s alterovanou funkcí ledvin, před akutními operačními výkony, před systémovou trombolýzou nebo k ověření adherence k léčbě) (SPC Pradaxa; SPC Xarelto; SPC Eliquis).

Praktický postup při krvácení po podání nových antikoagulancii

Základním opatřením při řešení krvácení po podání nových antikoagulancii je základní anamnéza (konkrétní přípravek, užití poslední dávky) a základní laboratorní vyšetření, kdy je nutné informovat laboratoř o aktuální medikaci a ev. požádat o stanovení koncentrace léčiva (Greinacher et al., 2015; Siegal a Crowther, 2013).

V případě lehkého krvácení postačuje obvykle přechodné vynechání antikoagulancia a re-evaluace ostatní medikace s cílem odhalit případné lékové interakce. Při středně závažném krvácení je indikováno podání aktivního uhlí, byla-li dávka NOAC užita maximálně dvě hodiny nazpět. Další podpůrná opatření zahrnují mechanickou kompresi, endoskopickou a chirurgickou hemostázu, doplnění cirkulujícího volumu a substituci krevními deriváty (erytrocyty, čerstvě zmražená plazma a také trombokonzentráty při poklesu krevních destiček na hodnotu nižší než 60/nl). Bylo-li krvácení způsobeno dabigatranem, zaměřujeme se na udržení diurézy. Nově je k dispozici idarucizumab – humanizovaný fragment monoklonální protilátky, který rychle vytváří s dabigatranem stabilní komplex a zruší tak okamžitě jeho antikoagulační účinek, aniž by přitom ovlivňoval koagulační kaskádu (Miyares et al., 2015). Tento postup je však zatím spíše vyhrazen pro život ohrožující krvácení. Z dalších opatření je třeba zmínit možnost provedení hemodialýzy nebo hemoperfuze s aktivním uhlím (Greinacher et al., 2015; Siegal a Crowther, 2013).

V letošním roce by mělo být uvedeno na trh specificky účinkující antidotum inhibitorů anti-Xa – andexanet α , což je modifikovaný rekombinantní faktor Xa bez prokoagulační aktivity („decoy receptor“ – tj. „návnada“), který inhibuje antikoagulační účinek všech xabanů (Ghadimi et al., 2016; Siegal et al., 2015).

Při závažném krvácení je další možností podání protrombinového komplexu, případně fibrinogenu. Rekombinantní faktor VIIa zřejmě již nepředstavuje další přínos (EHRA Bleeding Management Algorithm, 2013; Greinacher et al., 2015; Siegal a Crowther, 2013).

Závěr

Snížená renální funkce zvyšuje jak riziko vzniku tromboembolic- kých příhod, tak riziko krvácení. Přibližně u 33 % pacientů s fibri-

laci síní zjišťujeme renální insuficienci, přičemž prevalence fibrilace síní narůstá s poklesem eGF. Přítomnost fibrilace síní zhoršuje prognózu nemocných. Donedávna představovaly u pacientů s renální insuficiencí jedinou možností perorální antikoagulační antagonisty vitamínu K, tj. především warfarin. Tato léčba je však spojena s četnými riziky, jako je jako kalcifikující uremická arteriolopatie, kumariny indikované kožní nekrózy, intracerebrální krvácení a relativně nově popsaná nozologická jednotka – warfarinem indukovaná nefropatie. Pro tato rizika je značná část pacientů s pokročilejší renální insuficiencí a s fibrilací síní ponechána bez adekvátní antikoagulační léčby. Nová antikoagulační léčiva by mohla i u nemocných s renální insuficiencí představovat ve srovnání s antagonisty vitamínu K účinnější a přitom méně rizikovou možnost prevence vzniku tromboembolických stavů.

Literatura

- Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719–2747.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–2047.
- De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91–98.
- EHRA Bleeding Management Algorithm. *Eur Heart J* 2013;34:2094–2106.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429–435.
- Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197–201.

- Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby JJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol* 2016;9:115–122.
- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:243–254.
- Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015;113:931–942.
- Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S71–S78.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–970.
- Miyares MA, Kuyumjian Y, Eaves S, Dollard E. Idarucizumab, a Humanized, Monoclonal Antibody Fragment for Immediate Reversal of Dabigatran. *J Pharm Pract* 2015;28:548–554.
- Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:200–209.
- Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2228–2234.
- Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* 2014;30:888–897.
- Sartori M, Favaretto E, Migliaccio L, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res* 2016;139:154–157.
- Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489–498b.
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–2424.
- SPC Eliquis. www.sukl.cz
- SPC Pradaxa. www.sukl.cz
- SPC Xarelto. www.sukl.cz
- Wichterle D, Kautzner J. To the Editor: Clinical benefit of contact force-sensing catheters in the ablation of atrial fibrillation: Meta-analysis to dig for truth or bias? *Heart Rhythm* 2016;13:e1.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

Hypotenze – stále podceňovaný faktor akutního poškození ledvin

Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015;123:515–523.

U jednoho z pěti hospitalizovaných pacientů se vyvine určitý stupeň akutního poškození ledvin (Susantitaphong et al., 2013) (AKI, acute kidney injury). Takto vysoká incidence AKI u hospitalizovaných pacientů, negativní vliv AKI na krátkodobou i dlouhodobou prognózu nemocných i osud funkce ledvin a mimořádné ekonomické nároky na léčbu AKI jsou silnými argumenty pro maximální uplatnění opatření, jejichž cílem je vzniku AKI zabránit, omezit jeho progresi či umožnit co nejrychlejší a maximální obnovu narušené funkce ledvin. Prevence či časná léčba hypotenze je v nemocničním prostředí jedním z nejlépe modifikovatelných, byť stále opomíjených patogenetických faktorů. Jedním z významných segmentů nemocniční péče je perioperační medicína. Akutní poškození ledvin postihuje až 13 % pacientů podstupujících velké nitrobráší operace a ještě větší incidence je popisována u kardiologických výkonů (O'Connor et al., 2016). Názory na význam perioperační hypotenze v patogenezi perioperačního AKI se v různých publikacích liší. V komentované studii si autoři položili otázku, do jaké míry se závažnost a trvání hypotenze v průběhu operace (intraoperační hypotenze, IOH) promítají do incidence AKI v pooperačním období. Do retrospektivní kanadské studie bylo zařazeno 5 127 pacientů podstu-

pujících nekardiologických operačních výkonů. Všichni pacienti měli invazivní monitoraci arteriálního krevního tlaku. Byly definovány tři stupně závažnosti IOH: střední arteriální krevní tlak (MAP) < 55 mm Hg, < 60 mm Hg nebo < 65 mm Hg. Podobně byla predefinována délka trvání IOH do pěti skupin: 0, 1–5 minut, 6–10 minut, 11–20 minut a > 20 minut. Primárním cílem byl rozvoj AKI, definovaný dle kritérií Acute Kidney Injury Network (AKIN) v rozsahu prvních dvou pooperačních dní. Vztah mezi IOH a AKI byl hodnocen s využitím mnohorozměrové regresní analýzy adjustované na věk, komorbiditu, preoperační medikaci, preoperační funkci ledvin, trvání a typ chirurgického výkonu. Výskyt AKI v této kohortě pacientů dosahoval 6,3 %. Statisticky významný vztah byl nalezen jak mezi mírou hypotenze a rozvojem AKI, tak i mezi jejím trváním a vznikem AKI. Hodnota OR (odds ratio), vyjadřující míru relativního rizika vzniku AKI, byla 2,34 u pacientů s MAP < 55 mm Hg trvajícím 11–20 minut a 3,53, pokud tato úroveň hypotenze trvala déle než 20 minut. U pacientů s MAP < 60 mm Hg v délce trvání 11–20 minut byl adjustovaný OR 1,84 a 1,70 při trvání hypotenze delším než 20 minut. Zvýšené riziko rozvoje AKI bylo nalezeno i u pacientů s nejmírnější formou IOH: trvání hypotenze < 65 mm Hg po dobu delší než 20 minut bylo spojeno s OR 2,25. K dalším faktorům asociovaným s rozvojem pooperačního AKI patřila anamnéza hypertenze, preoperační porucha funkce ledvin, anémie, vysoce rizikové výkony a délka trvání operačního výkonu. Studie prokazuje, že závažnost a délka trvání intraoperační hypotenze jsou významnými rizikovými faktory rozvoje AKI 1.–2. stupně v časném pooperačním období.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Změny v preglomerulární a postglomerulární arteriální rezistenci zajišťují konstantní krevní průtok a glomerulární filtraci v relativně širokém rozmezí změn středního arteriálního tlaku. Proces renální autoregulace je řízen kombinací preglomerulární vazodilatace (zprostředkovaná oxidem dusnatým a prostaglandiny) a postglomerulární vazokonstrikce (zprostředkovaná zejména angiotenzinem II). Pokles tkáňového perfuzního tlaku na hodnotu, kdy se průtok orgánem stává lineárně závislým na perfuzním tlaku, se nazývá autoregulační práh. Hodnota renálního autoregulačního prahu je individuální, u zdravých ledvin se pohybuje na úrovni středního arteriálního tlaku 70–80 mm Hg. Ztráta renální autoregulace a zvýšená intrarenální vazokonstrikce (místo fyziologické autoregulační vazodilatace) vedou k poklesu glomerulární filtrace a jsou hlavním mechanismem prerenačního AKI. Tento primárně hemodynamický typ AKI mohou kromě hypotenze či nízkého srdečního vývoje vyvolat či potencionovat léky, které s renální autoregulací přímo interferují. Typickým příkladem jsou nesteroidní antiflogistika, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) či blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II (ARB). Tyto léky mohou vést k rozvoji AKI zejména za stavů hypovolémie, hypotenze, u starších nemocných s pokročilou aterosklerózou, hypertenzí, renální nefrosklerózou, obecně u všech pacientů s preexistující renální nedostatečností či u nemocných s pokročilým srdečním selháním, s jaterní cirhózou či se stenózou renálních tepen. Zejména kombinace inzultů (nejen) v perioperačním období (neřešená hypotenze, analgezie nesteroidními antiflogistiky v kombinaci s diuretiky a s inhibitory ACE/ARB) představuje typické renální „toxicke puzzle“ u této rizikové populace pacientů. V takovém případě ani nepřítomnost absolutní hypotenze (obvykle definovaná jako $MAP < 65$ mm Hg nebo systolický arteriální tlak < 90 mm Hg) nevyklučuje možnost skryté renální ischemie, tzv. normotenzní ischemické akutní selhání ledvin, kdy je podceněn „klinický“ nevýznamný, ale renálně významný pokles systémové perfuze. Tím může být relativní redukce systolického krevního tlaku na hodnoty považované dle definice za stále „normotenzní“, např. na 110–115 mm Hg. K tomuto typu poškození ledvin dochází typicky u pacientů s porušenou autoregulací renální perfuze (viz definice výše).

Sliná asociace mezi AKI a IOH popsaná v komentované studii má z výše uvedeného pohledu bezesporu silnou fyziologickou plauzibilitu. Přesto je vhodné krátce zmínit i její možné slabiny. Všichni pacienti měli invazivní (tj. intraarteriální) monitoring krevního tlaku v perioperačním období. Invazivní monitorace je obvykle omezena na vysoce rizikové pacienty či vysoce rizikové výkony, popřípadě na obojí. Oba faktory představují známé nezávislé determinanty pooperačního AKI. Renální perfuze je závislá nejen na středním arteriálním tlaku (MAP, mean arterial pressure), ale také na srdečním výdeji. Ze studie nelze vyvodit, která komponenta u pacientů s AKI převažovala. Pro její retrospektivní charakter také nelze konstatovat, zda by případná včasná intervence (korekce IOH) snížila významně incidenci AKI.

Navzdory uvedeným limitacím komentované studie existuje i řada dalších recentních příkladů, které podporují významnost hypotenze v rozvoji AKI. Relativní pokles MAP z premorbidních hodnot byl například spojen s rozvojem AKI na standardních odděleních (Liu et al., 2009). K podobným závěrům dospěly i studie u kriticky nemocných pacientů v sepsi (Poukkanen et al., 2013) či u pacientů s hepatorenálním syndromem (Velez et al., 2015). Zohlednění chronických hodnot krevního tlaku při stanovení cílů pro MAP a zabránění i relativním poklesům krevního tlaku se tak může stát relativně snadno modifikovatelným a potenciálně účinným faktorem prevence/progrese rozvoje AKI u široké populace rizikových pacien-

tů. Všechny léky interferující nepříznivě s autoregulací renální perfuze je vhodné u akutně hospitalizovaných nemocných při vývoji AKI, ale i během fáze zotavení nepodávat.

Literatura

- Liu YL, Prowle J, Licari E, et al. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:504–511.
- O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2016;42:521–530.
- Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, et al.; FINNAKI Study Group. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care* 2013;17:R295.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al.; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1482–1493. doi: 10.2215/CJN.00710113. Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1148.
- Velez JC, Kadian M, Taburyanskaya M, et al. Hepatorenal Acute Kidney Injury and the Importance of Raising Mean Arterial Pressure. *Nephron* 2015;131:191–201.

Synbiotická terapie ovlivňuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin složení střevního mikrobiomu a produkci uremických toxinů

Rossi M, Bekker P, Morrison M, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:223–231.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají významně zvýšené kardiovaskulární riziko a jejich riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění je až dvacetkrát vyšší než riziko, že dospějí do terminálního selhání ledvin. Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory vysvětlují zvýšené kardiovaskulární riziko pacientů s CKD jen částečně, s progredující renální insuficiencí narůstá význam potenciálně modifikovatelných netradičních rizikových faktorů (Stenvinkel et al., 2008), mezi které patří i uremické toxiny, zejména indoxyl sulfát (IS) a para-cresylsulfát (PCS) (Meijers et al., 2011). Tyto toxiny jsou výhradně produkovány střevní flórou v tlustém střevě, její složení (tzv. střevní mikrobiom) je u pacientů s CKD změněno. Indoxyl sulfát a para-cresyl sulfát mohou přispívat i k progresi CKD (Aronov et al., 2011).

Složení střevního mikrobiomu, a tím i produkci indoxyl sulfátu a PCS lze teoreticky ovlivnit prebiotiky, probiotiky nebo tzv. střevními absorbenty (Schulman, et al., 2015), žádný z těchto postupů dosud neprokázal účinnost v randomizované kontrolované studii. Recentně publikovaný systematický přehled ale ukázal u pacientů s CKD potenciální účinnost kombinace prebiotik a probiotik (synbiotická léčba) na střevní dysbiózu a produkci indoxyl sulfátu a PCS (Rossi et al., 2012). Studie zařazené do přehledu však měly mnoho nedostatků, včetně velké heterogenity ohledně použité prebiotické a probiotické léčby, omezené kontroly příjmu potravy, a obvykle nezahrnovaly sledování vlivu léčby na střevní mikrobiom.

Komentovaná randomizovaná kontrolovaná studie (SYNERGY) sledovala vliv synbiotické (kombinované prebiotické a probiotické) léčby na střevní mikrobiom a koncentrace uremických toxinů produkováných střevními mikroby, tedy indoxyl sulfátu a PCS. Cílem studie bylo prokázat, že lze tímto způsobem ovlivnit složení střevní mikroflóry a produkci uvedených uremických toxinů s potenciálním vlivem na kardiovaskulární riziko a riziko progresu CKD.

Do studie byli zařazeni dosud nedialyzovaní pacienti s chronickým onemocněním ledvin ve fázi CKD 4–5 (odhadovaná glomerulární filtrace, eGF 10–30 ml/min/1,73 m²) starší 18 let. Relativně úzké rozmezí eGF bylo zvoleno proto, že u pacientů s takto po-

kročilou renální insuficiencí lze očekávat vysokou produkci uremických toxinů. Do studie nebyli zařazeni pacienti po transplantaci ledvin, pacienti po ozáření nebo resekci střeva, pacienti léčení v posledním měsíci před zahájením studie prebiotiky nebo probiotiky, pacienti se syndromem dráždivého střeva, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, pacienti s vysokou pravděpodobností nutnosti dialýzy nebo transplantace do šesti měsíců od zahájení studie a pacienti s výraznými známkami malnutrice nebo změnou imunosupresivní léčby v posledních šesti měsících.

Pacienti byli randomizováni k šestitýdennímu cyklu placebem kontrolované synbiotické léčby následovanému čtyřtýdenní vymývací periodou a dalším šestitýdenním cyklem s překřížením léčebného postupu (pacienti vstupně na placebo byli léčeni synbiotickou léčbou a pacienti vstupně na synbiotické léčbě dostávali placebo). Všichni pacienti byli edukováni a sledováni kvalifikovaným dietologem a během dvou týdnů před randomizací (v úvodní „run-in“ fázi) u nich byla zavedena a kontrolována dietní doporučení pro pacienty s pokročilým CKD. Pacienti byli instruováni, aby během studie měli stabilní dietní příjem se zvláštním zaměřením na stabilní příjem vlákniny. Před každým odběrem krve dostávali standardní večeři následovanou lačněním až do krevního odběru.

Prebiotická komponenta synbiotické léčby se skládala z kombinace vysokomolekulárního inulinu a oligosacharidů obsahujících fruktózu (ve formě prášku), probiotická komponenta obsahovala devět různých kmenů laktobacilů, bifidobakterií a streptokoků (ve formě kapslí). Podávaná dávka prebiotik (7,5 g prášku) i probiotik (jedna kapsle) byla po třech týdnech zdvojnásobena.

Primárním sledovaným ukazatelem byla sérová koncentrace indoxyl sulfátu. Sekundárními sledovanými parametry byly sérové koncentrace PCS, složení střevní mikroflóry, eGF, albuminurie, močová exkrece KIM-1 (kidney injury molecule-1, markeru poškození tubulů), sérové koncentrace vybraných cytokinů (IL-1b, IL-6, IL-10 a TNFα), markerů oxidačního stresu (sérové koncentrace F2-izoprostanů a glutathion peroxidázy), sérové koncentrace LPS (lipopolysacharidu), pacienty hodnocený zdravotní stav, skóre gastrointestinálních symptomů a příjem potravy. V prespecifikované analýze byl také sledován vliv podávání antibiotik na účinky synbiotické diety.

Analýza střevního mikrobiomu (stanovení 16S RNA a izolace a sekvenace DNA) byla provedena na vzorcích stolice skladovaných při teplotě -80°C . Adherence byla sledována standardním způsobem (kalkulace kapslí a vážení prášku – non-adherence znamenala neuzítí více než 20 % kapslí). Adherence k doporučené dietě byla kontrolována analýzou jídelníčku a příjem bílkovin byl navíc kontrolován podle vylučování urey do moči.

Z 37 pacientů (průměrný věk 69 ± 10 let, 57 % mužů, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace 24 ± 8 ml/min/1,73 m²) ukončilo studii 31 pacientů. Synbiotická léčba nesnížila významně sérové koncentrace indoxyl sulfátu ($-2 \mu\text{mol/l}$, 95% interval spolehlivosti $-5 \mu\text{mol/l}$ až $1 \mu\text{mol/l}$), ale snížila významně sérové koncentrace PCS ($-14 \mu\text{mol/l}$, 95% interval spolehlivosti $-27 \mu\text{mol/l}$ až $-2 \mu\text{mol/l}$). Pokles byl výraznější a jak u indoxyl sulfátu ($-5 \mu\text{mol/l}$), tak u PCS ($-25 \mu\text{mol/l}$) statisticky významný u pacientů, kteří neužívali antibiotika. Synbiotická léčba také změnila složení střevního mikrobiomu s přírůstkem bifidobakterií a s úbytkem ruminokoků. Ostatní sekundární sledované ukazatele se až na nárůst albuminurie u pacientů léčených synbiotickou dietou o 38 mg/24 h ($p = 0,03$) významně nezměnily.

V průběhu synbiotické léčby sérové koncentrace PCS (ale nikoli indoxyl sulfátu) dále pomalu klesaly ($p = 0,002$). Vliv synbiotické léčby na sérové koncentrace PCS a indoxyl sulfátu nezávisel

na jejich vstupních koncentracích ani na změnách renální funkce, příjmu vlákniny a bílkovin nebo na pořadí léčby (synbiotická léčba vs. placebo). Účinek léčby nepřetržoval po jejím vysazení, dlouhodobý účinek by tedy vyžadoval její dlouhodobou aplikaci.

Synbiotická léčba významně zvýšila albuminurii o 38 mg/24 h, ale nevedla k významným změnám eGF, močové exkrece KIM-1 ani sérových koncentrací prozánětlivých cytokinů (IL-1β, IL-6, IL-10 a TNFα), markerů oxidačního stresu (F2-izoprostanů a glutathion peroxidázy), sérového endotoxinu (LPS), ani k významným změnám pacienty uváděné kvality života (SF-36), gastrointestinálních symptomů nebo příjmu kalorií, bílkovin či vlákniny.

Studium mikrobiomu bylo realizováno u 20 pacientů s kompletními vzorky stolice (vstupně a po příslušných intervencích). Byly identifikovány rodiny celkem 39 bakteriálních a archebakteriálních čeledí, dominovaly *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* a *Rumicoccaceae* (74 různých druhů). Rozdíly vyvolané léčbou byly pozorovány zejména u méně běžných kmenů bakterií. Nejvýraznějším účinkem synbiotické léčby byl zvýšený výskyt rodu *Bifidobacterium* (3,2 %; $p = 0,003$), který byl u léčených pacientů pětikrát častější než u pacientů užívajících placebo. Vzestup relativního zastoupení bifidobakterií přitom nesouvisel se vstupním zastoupením bifidobakterií u jednotlivých pacientů. Změna relativního zastoupení bifidobakterií negativně korelovala s volnými sérovými koncentracemi PCS i indoxyl sulfátu S ($p = 0,01$). Relativní zvýšení zastoupení bifidobakterií přetrvávalo jen po dobu podávání synbiotické léčby. Malý relativní vzestup rodu *Lactobacillus* po synbiotické léčbě nebyl statisticky významný. Dále byl pozorován statisticky významný vzestup blíže neklasifikovaných druhů čeledě *Lachnospiraceae* ($p = 0,01$). Relativní vzestup zastoupení druhu *Faecalibacterium* po synbiotické léčbě byl pozorován pouze u pacientů, kteří nebyli léčeni antibiotiky ($p = 0,04$). Paralelně došlo u pacientů užívajících synbiotickou léčbu k poklesu relativního zastoupení klostridií a specifitější bakterií čeledi *Ruminococcaceae* ($p = 0,01$).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Mikrobiální flóra v trávicím systému hraje významnou roli nejen v metabolismu, ale i v ochraně organismu proti patogenům. Renální selhání a s ním spojené terapeutické intervence ovlivňují složení mikrobiální flóry. Vyšší koncentrace urey v tělesných tekutinách proniká do trávicího systému, je metabolizována bakteriemi produkujícími ureázu na amoniak, který ve formě hydroxidu amonného výrazně zvyšuje intraluminální pH. Luminální tekutina pacientů s pokročilým chronickým selháním ledvin také obsahuje vyšší koncentrace oxalátů a kyseliny močové. Složení bakterií se u pacientů s chronickou renální insuficiencí tedy posouvá od bakterií metabolizujících zejména špatně stravitelné sacharidy k bakteriím metabolizujícím tyto nově přítomné substráty.

Změny složení intraluminální tekutiny a mikrobiomu jsou vyvolány i kalium šetřící dietou (nižší obsah ovoce a zeleniny, a tím i vlákniny). Střevní mikrobiom ovlivňují i běžně podávané vazače fosfátů a vazače kalia. Ke změnám složení střevní mikroflóry přispívá i u chronické renální insuficience často přítomná zácpa (Vaziri, 2016). Výsledkem těchto změn je dysbiotický stav charakterizovaný nárůstem zastoupení bakterií, které disponují ureázou, urikázou a enzymy vytvářejícími p-cresol a indol, a naopak sníženým zastoupením bakterií, které metabolizují mastné kyseliny s krátkým řetězcem (Wong et al., 2014). Amoniak a hydroxid amonný navíc přispívají k narušení střevní bariéry, jejímž následkem je u pacientů s chronickou renální insuficiencí často přítomná endotoxémie, která přispívá k mikrozánetu charakterizujícímu pacienty s chronickou

renální insuficiencí. Střevní absorbenty snižují endotoxémii a současně i známky systémového mikrozánětu.

V komentované studii synbiotická léčba neovlivnila významně primární cílový ukazatel (sérové koncentrace indoxyl sulfátu), ale vedla k významnému poklesu jiného významného uremického toxinu PCS a změnila složení střevního mikrobiomu (zvýšené zastoupení bifidobakterií a snížené zastoupení ruminokoků). Pokud byli hodnoceni jen pacienti, kteří nebyli v průběhu studie léčeni antibiotiky, byl pokles indoxyl sulfátu i PCS výrazně větší a v obou případech statisticky významný (22 %, resp. 28 %). Léčba byla velmi dobře tolerována a na rozdíl od jiných způsobů léčby nevedla k vzestupu nežádoucích účinků hlášených pacienty. Výsledky randomizované studie SYNERGY tak podporují nálezy nedávné metaanalýzy (Rossi et al., 2014), která ukázala významný vliv suplementace na koncentraci indoxyl sulfátu v séru u dialyzovaných pacientů a na koncentraci PCS v moči i u zdravých osob. Jak již bylo zdůrazněno, studie zahrnuté do metaanalýzy byly ale velmi heterogenní z hlediska druhu a dávky prebiotik a probiotik a jen málo z nich sledovalo vliv antibiotik podávaných v průběhu intervence.

Studii SYNERGY lze srovnávat se dvěma předchozími synbiotickými terapeutickými intervencemi, s kontrolovanou studií u dosud nedialyzovaných pacientů (Guida et al., 2014) a nekontrolovanou studií u pacientů léčených hemodialýzou (Nakabayashi et al., 2011). V obou studiích byl pozorován již po 30 dnech, resp. po 14 dnech výraznější pokles PCS (o 21 $\mu\text{mol/l}$, resp. 26,8 $\mu\text{mol/l}$) než ve studii SYNERGY (jen o 14 $\mu\text{mol/l}$). Pokles koncentrací PCS byl ale v předchozích studiích podobný jako u pacientů ve studii SYNERGY neléčených antibiotiky (o 25 $\mu\text{mol/l}$).

Třiletá longitudinální studie u 72 predialyzovaných pacientů ukázala, že každý vzestup sérové koncentrace PCS o 5 $\mu\text{mol/l}$ je asociován s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod vyšším o 12 % a rizikem progresu do terminálního selhání ledvin vyšším o 17 % (Lin et al., 2014). Ve velké kohortě 499 pacientů (Meijers et al., 2010) byla sérová koncentrace PCS asociována s kardiovaskulárními příhodami nezávisle na vstupní eGF a na framinghamských rizikových faktorech (HR 1,39).

Ve studiích s perorálními absorbenty bylo 45%, resp. 30% snížení sérové koncentrace indoxyl sulfátu spojeno s významným zmírněním endotelové dysfunkce a se zpomalením progresu renální insuficience (Owada et al., 1997). Experimentální studie ukázaly, že indoxyl sulfát poškozuje tubulární epitelové buňky a cévní endotelové buňky v závislosti na podané dávce.

Statisticky významný vzestup albuminurie pozorovaný ve studii SYNERGY u pacientů užívajících synbiotickou léčbu pravděpodobně není klinicky významný a neměl vztah ke koncentracím sledovaných uremických toxinů. Další studie zaměřené na mechanismus a význam vzestupu albuminurie při synbiotické léčbě jsou ale nutné.

Snížení sérových koncentrací PCS souviselo ve studii SYNERGY zejména se zvýšeným zastoupením bifidobakterií ve střevním mikrobiomu. Bifidobakterie zřejmě regulují růst bakteriálních druhů, které mají vyšší enzymatické kapacity k produkci indoxyl sulfátu a PCS, zejména klostridií a ruminokoků, jejichž zastoupení při synbiotické léčbě klesá. Schopnost probiotik snižovat sérové koncentrace PCS a indoxyl sulfátu zřejmě závisí na jejich obsahu bifidobakterií a na jejich účincích.

Hlavní předností studie SYNERGY proti předchozím studiím je to, že byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a zkřížená, takže (při velkých interindividuálních variacích střevního mikrobiomu) mohl být každý pacient sám sobě kontrolou. Velkou předností je také maximální snaha o kontrolu diety sledovaných pacientů. Hlavními nedostatky této studie jsou relativně malý počet pacientů, krátká doba sledování a použití jen biochemických cílových ukazatelů místo kli-

nicky významných parametrů, jakými jsou výskyt kardiovaskulárních příhod a progresu chronické renální insuficience.

Je tedy zřejmé, že po této malé a krátkodobé studii by měla následovat dostatečně rozsáhlá a dlouhodobá studie (pravděpodobně s větším zastoupením prebiotické komponenty) s „tvrdými“ cílovými parametry (progrese renální insuficience, kardiovaskulární příhody).

Literatura

- Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1769–1776.
- Guida B, Germano R, Tirio R, et al. Effect of short-term synbiotic treatment of plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomised clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1043–1049.
- Lin CJ, Pan CF, Chuang CK, et al. P-cresyl sulfate is a valuable predictor of clinical outcomes in pre-ESRD patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:526932.
- Meijers BK, Claes K, Bammens B, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1182–1189.
- Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:759–761.
- Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;6:1094–1098.
- Owada A, Nakao M, Koike J, et al. Effects of oral adsorbent AST-120 on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled study. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S188–S190.
- Rossi M, Klein, Johnson DW, Campbell KL. Pre-, pro-, and synbiotics: do they have a role in reducing uremic toxins? A systematic review and meta-analysis. *Int J Nephrol* 2012;2012:673631.
- Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. SYNbiotics Easing Renal failure by improving Gut microbiology (SYNERGY): A protocol of placebo-controlled randomised cross-over trial. *BMC Nephrol* 2014;15:106.
- Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized placebo-controlled EPPIC trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1732–1746.
- Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:505–521.
- Vaziri ND. Effect of synbiotic therapy on gut-derived uremic toxins and the intestinal microbiome in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:199–201.
- Wong LJ, H'ng PS, Wong SY, et al. Termite digestomes as a potential source of symbiotic microbiota for lignocelluloses degradation: a review. *Pak J Biol Sci* 2014;17:956–963.

Je intravenózní aplikace železa u nemocných s CKD výhodnější než perorální podání? Výsledky studie REVOKE

Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:905–914.

Každý desátý člověk na této planetě trpí nějakou formou chronického onemocnění ledvin (CKD), přičemž počet nemocných s CKD středního a těžšího stupně (CKD G3b a G4) ve Spojených státech amerických představuje celkem asi osm milionů osob. Anémie se u CKD vyskytuje většinou již ve stadiu G3a a s progresí CKD a snižováním glomerulární filtrace (GF) její incidence narůstá. Jako hlavní příčina anémie u nemocných s CKD se tradičně uvádí nedostatečná produkce erythropoetinu, ale jak klinická zkušenost, tak literární data jasně ukazují, že deficit železa zde hraje nezanedbatelnou roli. Tento deficit se stává markantním zejména v situaci, kdy se zahájí léčba anémie erythropoézu stimulačními léky (ESA) a stoupne spotřeba železa potřebného pro stavbu erytrocytů. Otázka podávání substituce železa intravenózně (i.v.) či perorálně (p.o.) zůstává u těchto nemocných stále nevyjasněna, protože většina studií srovnávajících tyto dvě cesty aplikace posuzuje zejména jejich účinnost, ale příliš nebere v potaz případné nežádoucí účinky, které s podáváním železa souvisejí. Intravenózní podávání železa může spouštět řadu nežádoucích dějů, mezi které patří poškození buněk a oxidační stres. Oxidační stres může přispívat k progresi CKD pravděpodobně v důsledku poškození endotelu led-

vin, což ukazují některé práce zejména na animálních modelech, ale i data od nemocných léčených hemodialýzou (Shah, 2001; Spittle, et al., 2001; Salahudeen, et al., 2001). Intravenózní podání železa může mít negativní vliv i na progresi kardiovaskulárních onemocnění, pravděpodobně to souvisí se zvýšením proteinurie a s poškozením homeostázy sodíku, což ve svém důsledku může vést k retenci tektin. Autoři komentovaného článku si proto vytvořili hypotézu, že železo podané intravenózně povede k rychlejšímu poklesu renální funkce ledvin než železo podané perorálně u nemocných s CKD na úrovni GF G3 a G4 a s anémií způsobenou nedostatkem železa. Studie nese označení REVOKE (Randomized trial to Evaluate intravenous and Oral iron in chronic Kidney disease).

Studie probíhala v letech 2008–2014 a bylo do ní randomizováno celkem 136 pacientů splňujících vstupní kritéria pro renální dysfunkci a s anémií vykazující sideropenickou složku. Do větve se železem podávaným perorálně bylo randomizováno 69 nemocných, do větve se železem podávaným intravenózně 67 pacientů. Skupina s intravenózně podávaným železem byla oproti skupině s perorálně podávaným železem mladší (63,2 roku vs. 67,8 roku, $p = 0,02$), měla nižší výskyt kardiovaskulárních onemocnění v anamnéze (44,8 % vs. 62,3 % nemocných, $p = 0,04$) a nižší incidenci hospitalizací z důvodů infekce (32,8 % vs. 49,3 %, $p = 0,05$). V ostatních ukazatelích již rozdíly mezi skupinami statisticky významné nebyly. Průměrné vstupní koncentrace hemoglobinu (Hb) byly v celé skupině 106 g/l, saturace transferinu (TSAT) 17,3 % a koncentrace feritinu v séru dosahovala 153 µg/l. Erytropoézu stimulačními léky bylo vstupně léčeno jen 8,1 % nemocných. Průměrná vstupní hodnota měřené GF (mGF, měřeno pomocí scintigrafické metody užívající iothalamát meglumin) v celém souboru byla 34,5 ml/min/1,73 m² (rozdíly mezi skupinami byly minimální a statisticky nesignifikantní) a měření se opakovalo v 8. týdnu a v 6., ve 12. a ve 24. měsíci. Průměrná hodnota proteinurie se pohybovala kolem 0,5 g/g kreatininu (tedy zhruba kolem 0,5 g/den). Medián doby sledování byl kolem 24 měsíců (mezikvartilové rozpětí [IQR] 11,0–24,0). Železo bylo podáváno ve skupině s intravenózní aplikací ve formě železa se sacharózou vždy v dávce 200 mg/infuzi 5× po 14 dnech, takže celková dávka dosahovala 1 000 mg. Pacienti ve větvi s perorálním podáváním dostávali železo ve formě sulfátu železitého v dávce 325 mg 3× denně (denní dávka takto podávaného elementárního železa by měla být minimálně 200 mg) celkem osm týdnů.

Koncentrace hemoglobinu po zahájení studie a podání železa významně stouply v obou skupinách (zhruba o 6,5 g/l), přičemž ve všech sledovaných obdobích byla koncentrace hemoglobinu o něco vyšší ve skupině s intravenózním podáváním železa (rozdíl v hodnotách hemoglobinu ve 3. měsíci sledování byl mezi skupinami 0,8 g/l ve prospěch intravenózního podávání, v 6. měsíci dokonce 2,2 g/l, ve 24. měsíci 1,5 g/l), ale rozdíly nedosahovaly statistické významnosti. Spolu se vzestupem koncentrací hemoglobinu stoupaly i parametry TSAT, celková vazebná kapacita pro železo (TIBC) a celková vazebná kapacita pro feritin, přičemž hodnota feritinu byla po celou dobu sledování vyšší ve skupině intravenózně podávaného železa (ve 3. a 6. měsíci dosahovaly rozdíly mezi skupinami statistické významnosti na úrovni $p = 0,001$). Aby se udržely dostatečné zásoby železa, bylo nutné v průběhu dvouletého sledování u některých pacientů intervenovat dalším podáním železa. Následně bylo železo podáno intravenózně dvěma pacientům (v dávce 250 mg a 1 000 mg) ze skupiny s perorálním podáváním a devíti pacientům ze skupiny s intravenózním podáváním (dávky v rozmezí 800–2 000 mg). Naopak železo bylo podáno perorálně sedmi pacientům ze skupiny s intravenózním podáváním v celkové délce aplikace 20 dní a 36 pacientům ze skupiny s perorálním po-

dáváním v celkové délce aplikace 60 dní. Léčba ESA byla zahájena během sledování u 22 nemocných ve skupině s perorálním podáváním železa a trvala v průměru 61 týdnů (průměrná kumulativní dávka darbepoetinu alfa byla 486 µg), ve skupině s intravenózním podáváním železa délky léčby 16 pacientů průměrně dosahovala 54 týdnů (průměrná kumulativní dávka darbepoetinu alfa byla 614 µg). Celkem 12 pacientů v obou skupinách potřebovalo během těchto dvou let podat krevní transfuze; průměrný počet podaných transfuzních jednotek (TU) byl 5,3 (2–20 TU) ve skupině s perorálním podáváním železa a 3,5 (1–7 TU) ve skupině s intravenózním podáváním.

Pokles mGF v obou skupinách, adjustovaný na vstupní hodnotu logaritmu poměru protein/kreatinin, byl v obou skupinách velmi podobný: ve skupině s perorálním podáváním železa představoval -3,6 ml/min/1,73 m² za rok, ve skupině s intravenózním podáváním železa -4,0 ml/min/1,73 m² za rok; rozdíl mezi skupinami tedy činil -0,35 ml/min/1,73 m² za rok (95% CI: -2,9 až 2,3, $p = 0,79$). Po adjustaci výsledků na další proměnné, jako jsou věk, černá rasa, užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, přítomnost kardiovaskulárních onemocnění atd., byly rozdíly v poklesu mezi skupinami ještě menší (-0,11 ml/min/1,73 m² za rok, 95% CI: -2,7 až 2,5, $p = 0,94$). Rozdíly v proteinurii mezi skupinami byly také nesignifikantní a v obou pak v průběhu sledování docházelo k jejímu mírnému vzestupu.

Studie byla předčasně ukončena po dvou letech na základě jednohlasného rozhodnutí komise pro bezpečnost z důvodu vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod ve skupině s intravenózně podávaným železem v porovnání se skupinou s perorálně podávaným železem, přitom rozdíly v mGF byly mezi skupinami velmi malé a nevyvažovaly výskyt závažných nežádoucích účinků. Celkem bylo zaznamenáno šest úmrtí ve skupině s intravenózně podávaným železem a čtyři ve skupině s perorálně podávaným železem. Ve skupině s perorálně podávaným železem bylo zaznamenáno celkem 176 nežádoucích příhod u 40 pacientů, ve skupině s intravenózně podávaným železem to bylo 201 příhod u celkem 37 pacientů; incidence rate ratio (IRR) adjustovaná na řadu proměnných byla ve skupině s intravenózně podávaným železem 1,61krát vyšší než ve skupině s perorálně podávaným železem ($p < 0,0001$). Závažné nežádoucí příhody byly četnější ve skupině s intravenózně podávaným železem zejména kvůli vyššímu výskytu infekcí (celkem 2,12krát častěji než ve skupině s perorálně podávaným železem), přičemž plicní infekce byly třikrát častější, kožní infekce se pak vyskytovaly dokonce čtyřikrát častěji. Také kardiovaskulární komplikace byly u skupiny s intravenózně podávaným železem celkově 2,5krát častější, hospitalizace z důvodu srdečního selhání byly dvakrát častější. Dle očekávání bylo perorální podávání železa spojeno s častějšími poruchami trávení, ale ty nelze zahrnout mezi závažné nežádoucí účinky, které by ohrozily bezpečnost pacientů. Z hlediska posuzování kvality života nemocných, která byla sledována pomocí dotazníků vyplňovaných nemocnými, nebyly zaznamenány výraznější rozdíly mezi skupinami.

Závěrem tedy lze konstatovat, že studie nebyla schopna prokázat, že by intravenózní podávání železa bylo spojeno se zvýšeným rizikem rychlejšího poklesu GF. Otázkou zůstává, zda by při delším trvání studie bylo možné tento jev pozorovat, anebo zda je intravenózní podávání železa s ohledem na tento ukazatel bezpečné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie neprokázala negativní vliv intravenózně podávaného železa na pokles glomerulární filtrace u nemocných se středně až těžce sníženou renální funkcí (mGF na úrovni G3 a G4), a tu-

díž nepotvrdila hypotézu stanovenou na začátku studie. Z tohoto pohledu ji lze zařadit mezi studie negativní, nicméně čistě z pohledu medicínského bychom ji mohli považovat za pozitivní, jelikož ukazuje, že intravenózní podání železa je u nemocných s CKD s ohledem na pokles renální funkce bezpečné. Jinak tomu ale je z hlediska bezpečnosti a výskytu dalších nežádoucích účinků, zejména pak infekcí. Některé z nich, zejména plicní, ale i kožní infekce musely být v řadě případů léčeny intravenózní aplikací antibiotik za hospitalizace. Vyšší byl i výskyt hospitalizací z důvodu srdečního selhání, a to i přesto, že skupina léčená intravenózně podávaným železem byla o něco mladší, měla nižší výskyt kardiovaskulárních onemocnění v úvodu studie a celkově byla „zdravější“. O tom, že intravenózní podávání železa může být spojeno s vyšší mortalitou i vyšší incidencí závažných nežádoucích účinků, víme již dlouho ze studií u dialyzovaných nemocných. G. R. Bailie publikoval v roce 2015 obsáhlou analýzu údajů získaných v rámci iniciativy *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)* od 32 425 dialyzovaných pacientů ze 12 zemí sledovaných po dobu čtyř měsíců a dospěl k závěru, že průměrná dávka i.v. železa > 300 mg/měsíc je spojena se zvýšením mortality u dialyzovaných nemocných (Bailie et al., 2015). Obdobným tématem u pacientů podstupujících pravidelné dialyzační léčení (PDL) v USA se zabýval D. C. Miskulin v recentně publikované observační studii (Miskulin et al., 2014). U 14 078 pacientů s mediánem sledování 19 měsíců hodnotil mortalitu ve vztahu ke kumulativnímu intravenóznímu podání železa za jeden, tři a šest měsíců léčby. Z hodnocení vyplynulo, že u incidentních pacientů v PDL intravenózní aplikace ≤ 1 050 mg železa podaného během tří měsíců či 2 100 mg železa během šesti měsíců nebyla spojena s celkově zvýšenou mortalitou, s mortalitou z kardiovaskulárních či z infekčních příčin. Nicméně statisticky nevýznamný trend k vzestupu počtu úmrtí z infekčních příčin bylo možno pozorovat u pacientů v PDL, u nichž byla kumulativní dávka železa vyšší než uvedené dávky. Obdobná data od nemocných v predialýze byla zatím ale spíše kusá. Metaanalýza Rozen-Zvi z roku 2008 zahrnovala jen šest studií s malými počty nemocných a zejména s velmi krátkou dobou sledování; studie trvaly většinou tři měsíce, jen jedna byla delší (Rozen-Zvi et al., 2008). Za takto krátkou dobu se negativní účinek intravenózního podávání železa ještě nemusel projevit. V recentní studii s 626 nemocnými s CKD srovnávali autoři intravenózní podávání železa ve dvou režimech (dávky podle cílové hodnoty feritinu 100–200 µg/l vs. 400–600 µg/l) s perorálním podáváním železa (studie FIND-CKD; Macdougall et al., 2014). Studie trvala 56 týdnů a účinek intravenózně podávaného železa na vzestup hodnoty hemoglobinu, feritinu a TSAT byl signifikantně lepší než u skupiny s železem podávaným perorálně (ale jen ve skupině s vyšší cílovou hodnotou feritinu). Výskyt nežádoucích účinků mezi skupinami se podle autorů nelišil, ale ve skupině s perorálně podávaným železem více nemocných ukončilo léčbu z důvodu intolerance medikace. Autoři komentované studie se snažili najít příčiny toho, proč v jejich studii byl výskyt nežádoucích účinků výrazně vyšší než ve studii FIND-CKD. Poukázali na některé důvody, které by mohly hrát roli: nežádoucí účinky léčby byly v jednotlivých větvích této studie hlášeny jen do doby, než se anémie zhoršila a byla zahájena intervence jinými postupy (např. podání transfuze či ESA); i když rozdíl nebyly statisticky signifikantní, bylo ve skupině s intravenózně podávaným železem nežádoucích příhod o jednu čtvrtinu až jednu třetinu více. Navíc pokud se nějaká nežádoucí příhoda vyskytla vícekrát u stejného jedince, hlásila se jen jednou, což jistě může výsledky zkreslovat. V komentované studii se totiž počet nemocných s výskytem nežádoucích příhod mezi skupinou s intravenózním a perorálním podáváním železa nelišil, ale u pacientů s intravenózní aplikací

se vyskytovalo více nežádoucích příhod na jedince, proto jich celkově bylo více. Dalším faktorem, který mohl hrát roli, je to, že ve studii FIND-CKD byly nežádoucí účinky hlášeny jen za předpokladu, že se vyskytly u ≥ 1 % pacientů, čímž se jejich celkový počet snížil.

I když studie vykazuje také řadu nedostatků (otevřené uspořádání, disproporce mezi skupinami, absence placebo skupiny), legitímně znovu nastoluje otázku, zda je intravenózní podávání železa u nemocných s méně pokročilými stadii CKD opodstatněné, když víme, že hodnoty hemoglobinu sice zvyšuje o něco více, ale tato forma podávání může být zatížena větším rizikem nežádoucích účinků léčby.

Literatura

- Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* 2015;87:162–168.
- Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous feric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075–2084.
- Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, et al. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1930–1939.
- Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, Paul M, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:897–906.
- Salahudeen AK, Oliver B, Bower JD, et al. Increase in plasma esterified F2-isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60:1525–1531.
- Shah SV. Role of iron in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S30–S33.
- Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1408–1413.

Klinické, genetické a močové faktory ovlivňující exkreci uromodulinu

Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollée G, et al. *Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:62–69.

Uromodulin je protein, který je nejvíce přítomen v normální moči. Je kódován genem *UMOD* na 16. chromosomu. Je znám také pod názvem Tammův-Horsfallův protein, protože byl poprvé izolován z moči roku 1950 Tammem a Horsfallem.

V této studii byl testován vztah mezi uromodulinem (a jeho různými genetickými variantami) a sekrecí elektrolytů, kyseliny močové a sekrecí glukózy do moči.

Soubor byl sestaven z 20 004 jedinců z Quebecu ve věku 40–69 let. Byla odebrána osobní anamnéza s důrazem na onemocnění ledvin a farmakologická anamnéza zaměřená především na užívání diuretik a urikosurických léků, hlavně fenofibrátu a losartanu. Nakonec byla vyšetřena krev a moč od 943 jedinců ve věku 54 ± 9 let, z nichž 51 % tvořily ženy, průměrný body mass index (BMI) byl 26.

Zjišťováno bylo i používání kalcia, magnezia a vitaminu D. Bylo provedeno měření krevního tlaku, odběry vzorků krve (byly stanoveny hodnoty iontů, urey, kreatininu, cholesterolu, glykémie, glykovaného hemoglobinu, kyseliny močové a thyreoidálního stimulačního hormonu) a moči (stanoveny hodnoty iontů, kreatininu, urey, kyseliny močové, osmolarity, mikroalbuminurie). Koncentrace uromodulinu byla měřena metodou ELISA ze vzorků moči skladovaných při teplotě –80 °C. Renální funkce byla vypočtena z rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Byly testovány dva polymorfismy – rs12917707 lokalizovaný v blízkosti *UMOD* genu, který nejvíce ovlivňuje hodnoty uromodulinu v moči, a rs4293393 v promotoru genu *UMOD*. Polymorfismy nejsou ve vzájemné vazbě.

Exkrece uromodulinu byla 25 (11–42) mg/g kreatininu a klesala paralelně se snižující se vypočtenou glomerulární filtrací (eGF). Nižší vylučování uromodulinu bylo v přímé závislosti na horší kompenzaci glykémie, dále na vyšších hodnotách triglyceridů a nižší koncentraci HDL cholesterolu. Negativní korelace byla zjištěna i s hodnotou diastolického krevního tlaku, s koncentrací kyseliny močové v séru a s vyšším BMI. Muži vykazovali signifikantně nižší odpady uromodulinu než ženy. Poměr uromodulin/kreatinin stoupal i s exkrecí iontů Na, K, Cl, Ca a kyseliny močové do moči. Nejsilnější asociace byla s vylučováním Na a Cl, které byly asociovány i s vyšším krevním tlakem. Mezi uromodulinem a mikroalbuminurií korelace zjištěna nebyla. Z léků vedly k vyššímu vylučování kyseliny močové losartan a fenofibrát, které byly spojeny i s nižším vylučováním uromodulinu. K nižšímu vylučování uromodulinu vedlo i užívání furosemidu na rozdíl od ostatních diuretik.

Genotyp TT obou polymorfismů byl spojen s největší sekrecí uromodulinu. U genotypu TT polymorfismu rs4293393 byla zjištěna asociace s nižší eGF ($0,23 \pm 0,9$ ml/min/1,73 m²).

Tato rozsáhlá studie poprvé zkoumá faktory, které ovlivňují vylučování uromodulinu do moči u souboru pacientů bez onemocnění ledvin. Významně vyšší exkrece uromodulinu byla asociována s vyšší eGF, frakční exkrecí sodíku a kyseliny močové. Z genetických faktorů bylo vylučování uromodulinu významně vyšší u genotypů TT obou zkoumaných polymorfismů uromodulinu. Naopak nižší exkrece uromodulinu byla zjištěna u pacientů s glykosurií a při užívání urikosurických léků.

Nejsilnější asociace byla mezi vylučováním uromodulinu a kyseliny močové. Ta je v ledvinách filtrována, následně reabsorbována a dochází k sekreci v proximálním tubulu za účasti dvou zatím známých aniontových transportérů URAT1 a OAT4. Vztah mezi kyselinou močovou a uromodulinem je však vysvětlován prostřednictvím změn extracelulárního objemu. Vyšší hodnota uromodulinu vede k vyšší aktivitě vzestupné Henleovy kličky následované vyšším extracelulárním objemem, což vede k nižší reabsorpci a vyšší exkreci kyseliny močové v proximálním tubulu.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Uromodulin neboli Tammův-Horsfallův protein je protein specifický pro ledviny. Je produkován pouze buňkami tlustého vzestupného raménka Henleovy kličky. Průměrná sekrece uromodulinu je 50 mg/24 h, a jde tak o nejvíce přítomný protein v moči za fyziologických podmínek. Uromodulin je transportován pomalu buňkou a finální konformaci získává v endoplazmatickém retikulu. V tubulech pak polymerizuje do komplexní, reverzibilní gelové struktury, která slouží jako fyzikální bariéra pro vodu.

Zvýšená exprese uromodulinu u myši vedla k poškození ledvin a k NaCl senzitivní hypertenzi přes aktivaci sodíkového kotransportéru NKCC2 ve vzestupné tlusté části Henleovy kličky. Na myších modelech byla zjištěna role uromodulinu v infekcích močových cest, protože se přes manózu váže na Escherichia coli. Dále byla u myši zjištěna vazba kalciových iontů na uromodulin a tím potvrzena jeho funkce při prevenci urolitiázy. U lidí však role uromodulinu v prevenci infekce močových cest pozorována nebyla.

Mutace v genu UMOD způsobují u pacientů autosomálně dominantní tubulointerstickální nefritidu (dříve označovanou jako autosomálně dominantní medulární cystická choroba ledvin). Toto onemocnění je spojeno s poruchou koncentrační schopnosti ledvin, s hyperurikémií, s dnavými záchvaty a postupně progredující renální insuficiencí, s renálním selháním okolo čtvrtého decennia (Hart et al., 2002). Cysty jsou přítomny asi u 40 % pacientů. Diagnostika

těchto pacientů je obtížná, je možné vyšetřit koncentraci uromodulinu v moči, která je při mutacích v genu UMOD nízká. Pacienti však často přicházejí s renální insuficiencí, a proto i interpretace nízké koncentrace uromodulinu v moči je obtížná. Pokud je koncentrace uromodulinu v moči nízká, je možné diagnózu potvrdit mutační analýzou genu UMOD. Jde většinou o „missense“ mutace.

Studie označované zkratkou GWAS (genome-wide association study) identifikovaly některé běžné varianty uromodulinu jako rizikové faktory rozvoje chronických renálních chorob a hypertenze (Trudu et al., 2013). Každá kopie minoritní alely G polymorfismu rs13333226 na 5' konci genu UMOD je spojena s poklesem systolického tlaku o 0,49 mm Hg a s poklesem diastolického tlaku o 0,3 mm Hg. Pacienti s rizikovými alelami tohoto polymorfismu lépe reagovali poklesem tlaku na furosemid.

V této rozsáhlé studii s dobře definovaným souborem byly zkoumány faktory ovlivňující koncentraci uromodulinu v moči. Nejvyšší byla pozitivní korelace mezi uromodulinem a kyselinou močovou v moči. I u autosomálně dominantní tubulointerstickální nefritidy s mutacemi genu UMOD je hlavní časnou odchylkou nízká exkreční frakce kyseliny močové. Podávání urikosurických léků bylo spojeno s nižší hodnotou uromodulinu, což je nejasné. Glykosurie byla asociována s nižší koncentrací uromodulinu, což je pravděpodobně dáno přímou inhibicí sekrece uromodulinu v tlusté části Henleovy kličky.

Polymorfismy obou genotypů TT byly spojeny s vyšší sekrecí uromodulinu. Je škoda, že nebyly zkoumány i další polymorfismy v genu UMOD, u kterých byla zjištěna asociace s hypertenzí v jiných studiích.

Vyšší vylučování uromodulinu je pravděpodobně spojeno s vyšším extracelulárním objemem a pacienti jsou pravděpodobně senzitivnější k rozvoji hypertenze, zvláště při větším příjmu soli. Naopak u myši s vyřazeným genem UMOD po infuzi s NaCl se krevní tlak nezvyšoval. Na druhé straně mutace genu UMOD spojené s nízkou koncentrací uromodulinu způsobují jednoznačně monogenní onemocnění ledvin. I v další studii pozitivně korelovalo vylučování uromodulinu s odpady iontů natria, kalium a chloridů do moči (Pruijm et al., 2016). V této studii byla zjištěna i pozitivní korelace uromodulinu s velikostí ledvin.

Exkrece uromodulinu je odrazem i tubulární funkce ledvin v populaci. Koncentrace uromodulinu musíme interpretovat i s ohledem na renální funkce a terapii.

Literatura

Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–892.

Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:70–80.

Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013;19:1655–1660.

Nízká sérová koncentrace bikarbonátů předpovídá zánik reziduální renální funkce u PD peritoneálně dialyzovaných pacientů

Chang TI, Kang EW, Kim HW, et al. Low serum bicarbonate predicts residual renal function loss in peritoneal dialysis patients. *Medicine* 2015;94:e1276.

Zánik reziduální renální funkce je nezávislým rizikovým prediktorem horších klinických výsledků u nemocných s chronickými nefropatiemi i poté, co bylo zahájeno dialyzační léčení. Je

spojen s převodněním, s anémií, se zánětem, s malnutricí a je silným prediktorem mortality těchto nemocných. Udržení reziduální renální funkce je tudíž nyní považováno za jeden z primárních cílů u pacientů léčených dialýzou.

Relativně nedávno se ukázalo, že metabolická acidóza (posuzováno podle nízké koncentrace bikarbonátu) je modifikovatelným rizikovým faktorem úzce spojeným se zvýšenou mortalitou u pacientů s chronickými nefropatiemi (Kovesdy et al., 2009; Vashistha et al., 2013; Chang et al., 2013). Korekce acidózy je renoprotektivním opatřením a zpomaluje pokles glomerulární filtrace u pacientů v predialýze (Phisitkul et al., 2010; Goraya et al., 2013). Tyto skutečnosti vedly k úvahám o tom, zda je metabolická acidóza spojena s rychlým poklesem nebo s kompletní ztrátou reziduální renální funkce také u peritoneálně dialyzovaných pacientů, a přispívá tudíž ke zhoršení jejich prognózy. Na tuto otázku však není možno odpovědět, protože neexistuje dostatek relevantních studií zabývajících se touto problematikou. Proto byla realizována předkládaná studie s cílem zjistit vztahy mezi nízkými koncentracemi bikarbonátu v séru a ztrátou reziduální renální funkce v prospektivní kohortě incidentních pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 549 pacientů, 144 z nich studii nedokončilo, do závěrečné analýzy tak bylo zařazeno 405 pacientů. K vylučovacím kritériím patřily mimo jiné anamnéza léčení hemodialýzou nebo transplantací ledviny, reparace reziduální renální funkce, zahajování peritoneální dialýzy (PD) pro akutní renální dysfunkci nebo srdeční selhání. Protože studie byla zaměřena na pokles reziduální renální funkce, byli vyloučeni pacienti, kteří byli při zahájení PD primárně anuričtí.

Data ohledně reziduální renální funkce byla sbírána tři měsíce po zahájení PD a následně sledována v šestiměsíčních intervalech. Byla posuzována jako reziduální glomerulární filtrace (GF) a vypočtena jako aritmetický průměr clearance urey a kreatininu z 24hodinového sběru moči. Reziiduální GF byla považována za nulovou, když diuréza poklesla na méně než 200 ml. Pokud byla taková hodnota doložena ve dvou po sobě jdoucích měřeních, byl pacient definován jako anurický od prvního časového intervalu, kdy toto bylo zjištěno.

Výsledky

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl 59,4 roku, 54 % z nich byli muži, 52 % pacientů trpělo diabetem. Medián koncentrace bikarbonátu byl 26 mmol/l. Mezi vstupními základními charakteristikami pacientů s koncentrací bikarbonátu < 24 mmol/l, v rozmezí 24–30 mmol/l a s koncentrací > 30 mmol/l nebyl žádný statisticky významný rozdíl kromě typu užívaného dialyzačního roztoku; zastoupení pacientů léčených laktátovým roztokem ať už o koncentraci 35 mmol/l, nebo 40 mmol/l nebo obecně roztokem s nízkým pH (< 5,5) bylo podstatně větší ve skupině s koncentrací bikarbonátu v séru < 24 mmol/l. Současně byli pacienti s vysokou koncentrací bikarbonátu v séru častěji léčení roztokem na bázi bikarbonát/laktát a roztoky s pH > 5,5.

Průměrná doba sledování byla 25,8 měsíce. V tomto období bylo pozorováno celkem 299 epizod peritonitidy u 171 pacientů – incidence peritonitidy byla tedy 0,34/jeden pacient-rok (jedna epizoda za 35 paciento-měsíců) a nelišila se mezi jednotlivými kategoriemi sérové koncentrace bikarbonátu. Hodnoty sérové koncentrace albuminu se také mezi skupinami pacientů rozdělených podle sérové koncentrace bikarbonátu nelišily.

Reziiduální renální funkce byla měřena alespoň čtyřikrát u 287 pacientů, pětkrát u 242, šestkrát u 209 a sedmkrát u 166 pacientů. Během prvních tří let dialýzy dospělo 95 (23,5 %) pacientů k anurii. Byl pozorován trend k vyššímu riziku vzniku anurie u PD pacientů s nízkou koncentrací bikarbonátu v séru. Nejnižší kvintil koncentrace bikarbonátu v séru byl spojen s nejvyšším rizikem anurie.

Celková rychlost poklesu reziduální renální funkce po zahájení PD byla signifikantně vyšší u nemocných s koncentrací bikarbonátu v séru < 24 mmol/l. Měsíční pokles reziduální renální funkce u pacientů s koncentrací bikarbonátu v séru < 24 mmol/l činil 0,15 ml/min/1,73 m² za měsíc ve srovnání s normální koncentrací bikarbonátu v séru (pokles o 0,11 ml/min/1,73 m² za měsíc, p < 0,001) a s koncentrací zvýšenou (pokles o 0,09 ml/min/1,73 m² za měsíc, p < 0,001). Tyto vztahy nebyly ovlivněny hodnotou reziduální renální funkce zjištěnou u pacientů při vstupu do studie.

Autoři uzavírají, že v této studii prokázali jasný vztah mezi nízkou koncentrací bikarbonátu v séru a rychlostí poklesu reziduální renální funkce u PD pacientů. Tato observační studie nemohla však zjistit, zda eventuelní úprava metabolické acidózy vede k delšímu udržení reziduální renální funkce – bude nutné provést intervenční randomizovanou kontrolovanou studii, která by pomohla tuto otázku zodpovědět.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Metabolická acidóza je nevyhnutelně spojena s poruchou funkce ledvin. U dospělého člověka je denně vyprodukováno asi 1 mmol/kg tělesné hmotnosti kyselin, jejichž hlavním zdrojem je metabolismus proteinů přijatých potravou (Halperin a Jungas, 1993). Neschopnost nemocných ledvin kompenzovat tuto nálož kyselin vede k rozvoji metabolické acidózy (Kalantar-Zadeh et al., 2004). Rozvoj metabolické acidózy u poruchy funkce ledvin je podmíněn kumulací kyseliny a nedostatečnou tvorbou bikarbonátů; problém ztrát alkálií je spíše okrajovou záležitostí omezenou prakticky pouze na pacienty s renální tubulární acidózou II. typu. Prevalence této poruchy stoupá s klesající GF (Eustace et al., 2004).

Metabolická acidóza má řadu závažných nežádoucích účinků na organismus. Významně zhoršuje renální kostní nemoc, neboť přímo stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti, inhibuje tvorbu vitamínu D a alteruje odpověď cílových orgánů na stimulaci parathormonem. Dále vede metabolická acidóza ke zvýšení svalového katabolismu. Klinicky významné je, že tento nepříznivý vliv je patrný již při relativně mírném poklesu sérové koncentrace bikarbonátů (< 20 mmol/l). Současně nastává snížení produkce albuminu, zvyšuje se inzulínová rezistence, kumulace β₂-mikroglobulinu a dochází k dalším nežádoucím metabolickým účinkům (přehledně v: Klaboch et al., 2012). Jak již bylo zmíněno výše, koreluje metabolická acidóza s mortalitou jak pacientů v predialýze, tak pacientů dialyzovaných. Kromě toho byla pozorována souvislost mezi metabolickou acidózou a rychlostí poklesu GF u nemocných v predialýze (Raphael et al., 2011). V intervenčních studiích se pak ukázalo, že léčení metabolické acidózy perorálním podáním alkalizačních látek nebo zásadotvorné zeleniny a ovoce snížilo ukazatele poruchy funkce ledvin a zpomalilo progresi renální dysfunkce (Vashistha et al., 2013; Phisitkul et al., 2010; Goraya et al., 2013). Z předkládané studie vyplývá, že i u peritoneálně dialyzovaných pacientů dochází ke ztrátě zbytkové funkce ledvin rychleji, pokud je přítomna metabolická acidóza. Není jasné, jakými mechanismy je to způsobeno. Pravděpodobně jde o zvýšenou amoniogenezi v proximálním tubulu a o zvýšenou produkci mediátorů zánětu (endotelinu, aldosteronu a dalších) pod vlivem acidózy. Otázkou zůstává, zda intervence – lepší korekce metabolické acidó-

zy – napomůže udržení zbytkové funkce vlastních ledvin u pacientů léčených PD. Pozitivní výsledky u nemocných léčených bikarbonátovými roztoky v této studii uvedenou představu podporují. Lze doufat, že intervenční studie zaměřená na úpravu metabolické acidózy s cílem delšího udržení reziduální renální funkce proběhne co nejdříve a přinese odpověď na výše formulované otázky.

Literatura

- Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1031–1040.
- Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:371–381.
- Halperin ML, Jungas RL. Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. *Kidney Int* 1993;24:709–711.
- Chang TI, Oh HJ, Kang EW, et al. A low serum bicarbonate concentration as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2013;8:e82912.
- Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:455–465.
- Klaboch J, Opatrná S, Matoušovic K, Schuck O. Konečné stadium chronického onemocnění ledvin a metabolická acidóza. *Vnitř Lék* 2012;58:519–524.
- Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1232–1237.
- Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in individuals with low GFR reduces kidney endothelin production, reduces kidney injury, and better preserves GFR. *Kidney Int* 2010;77:617–623.
- Raphael KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79:356–362.
- Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:254–264.

Včasná nefrologická péče před rozvojem terminálního selhání ledvin

Gillespie BW, Morgenstern H, Hedgeman E, et al. Nephrology care prior to end-stage renal disease and outcomes among new ESRD patients in the USA. *Clin Kidney J* 2015;8:772–780.

Nefrologická péče před rozvojem terminálního selhání ledvin (ESRD) je spojována s lepšími klinickými výsledky, z nichž nejdůležitějším je jistě lepší jednorozhodní přežívání nemocných po zahájení dialýzy. V minulosti již byly studovány menší soubory nemocných v různých regionech. V roce 2002 byla publikována studie z New Jersey (Avorn et al., 2002), ve které se prokázalo, že pokud trvá nefrologické sledování méně než 90 dnů před zahájením dialýzy, je pravděpodobnost úmrtí v prvním roce na dialýze vyšší o 37 % ve srovnání s pacienty, kteří byli doporučeni do nefrologického sledování časně (95% interval spolehlivosti [IS] 1,22–1,52; $p < 0,001$). Podobně u nemocných, kteří navštívili nefrologa méně než pětkrát v roce před zahájením dialýzy, byla zaznamenána o 15 % vyšší mortalita v prvním roce dialýzy než u těch, kteří měli více než pět návštěv u nefrologa (95% IS: 1,03–1,28; $p = 0,01$). Další data byla získána subanalýzou 2 264 pacientů z Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2 (Stack, 2003). Také zde bylo prokázáno, že relativní riziko úmrtí je vyšší pro pozdě versus včas odeslané pacienty do nefrologické péče, a to na konci prvního i druhého roku dialyzačního léčení (RR 1,68; 95% IS: 1,31–2,15; RR 1,23; 95% IS: 1,02–1,47). Naopak pravděpodobnost úmrtí snižovalo i to, že pacient navštívil nefrologa alespoň dvakrát během roku před zahájením dialyzačního léčení, ve srovnání s nemocnými, kteří nebyli vyšetřeni nefrologem vůbec (RR 0,80; 95% IS 0,62–1,03; $p = 0,08$). Ještě v minulém století se tímto tématem zabývali Khan se spolupracovníky (Khan et al., 2005). Zpracovali data ze zdravotní po-

jišťovny, celkem od 109 321 pacientů, z nichž pouhých 50 % mělo nefrologickou péči v posledních 24 měsících předcházejících zahájení dialýzy. Celková jednorozhodní mortalita po zahájení dialýzy dosahovala 36 %. Pokud byli pacienti v nefrologické péči (což bylo vyjádřeno ukazatelem „měsíce nefrologické péče“) alespoň tři měsíce v posledním půlroce před zahájením dialyzačního léčení, měli nižší mortalitu než pacienti bez nefrologické péče, u nichž bylo riziko úmrtí naopak vyšší (HR 1,51; 95% IS 1,45–1,58). V roce 2007 byla provedena metaanalýza studií zabývajících se touto problematikou (Chan et al., 2007). K dispozici byly údaje z 22 studií od celkem 12 749 pacientů. Pacienti odeslaní do nefrologické péče pozdě měli signifikantně vyšší celkovou mortalitu než pacienti odeslaní včas (1,99; 95% IS 1,66–2,39, $p < 0,0001$). Toto jsou výsledky týkající se ukazatele mortality. Obdobně ale vycházejí data o přístupu na čekací listinu pro transplantaci ledviny a přípravě k dialýze, která se týkají zejména permanentního cévního přístupu, edukace ohledně peritoneální dialýzy (PD) a podobně.

Předkládaná studie zkoumala data od 537 940 případů terminálního selhání ledvin s nutností zahájení dialýzy v období let 2006–2010 registrovaných v systému pojištění v U.S. Department of Health and Human Services/Centers for Medicare and Medicaid Services. Zkoumaným ukazatelem byla jednorozhodní mortalita po zahájení dialyzačního léčení a dále byly – jako kritéria připravenosti k dialýze – sledovány následující parametry: sérová koncentrace albuminu, sérová koncentrace hemoglobinu, volba peritoneální dialýzy oproti volbě hemodialýzy, dostupnost funkční arteriovenózní píštěle nebo cévního graftu oproti dostupnosti centrálního katétru a informovanost o transplantaci ledviny.

Do studie bylo zahrnuto 443 761 pacientů, z nich 33 % nemělo žádnou nefrologickou péči před zahájením dialýzy, 14 % pacientů byla tato péče poskytována po dobu kratší než šest měsíců, 25 % pacientů mělo nefrologickou péči v trvání 6–12 měsíců a pouze 28 % pacientů bylo kontrolováno nefrologem déle než 12 měsíců. Téměř 49 % pacientů bylo starších 65 let a 59 % trpělo onemocněním diabetes mellitus.

Jakákoliv nefrologická péče před zahájením dialyzačního léčení byla spojena s lepším zdravotním stavem a s připraveností na dialýzu, tato péče pozitivně korelovala s hodnotami vstupního sérového albuminu, hemoglobinu a s informovaností o možnostech transplantace ledviny. Nefrologická péče byla také spojena s větší pravděpodobností zahájení peritoneální dialýzy než hemodialýzy a se zahájením hemodialýzy pomocí trvalého periferního přístupu vs. pomocí centrálního cévního přístupu. Byl prokázán inverzní vztah mezi trváním nefrologické predialyzační péče a mortalitou v prvním roce dialýzy, a to o 42 % u pacientů, kteří měli nefrologickou péči déle než 12 měsíců (pokud predialyzační nefrologická péče trvala 3–6 měsíců, riziko se snižovalo o 28 %, pokud trvala 6–12 měsíců, snižovalo se riziko o 27 %). Horší dostupnost predialyzační péče byla ve vztahu k absenci zdravotního pojištění.

Autoři uzavírají, že nadále velké procento pacientů v USA nemá dostatečnou predialyzační péči. Tato studie vycházející z dat téměř půl milionu pacientů by měla sloužit, resp. pomoci politikům ke změně strategie veřejné zdravotní péče tak, aby se dostupnost predialyzační nefrologické péče zvýšila a počet pacientů bez této péče se snížil. Takové strategie mají potenciál zlepšit klinické výsledky nemocných s chronickými nefropatiemi a se selháním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) se stává závažným veřejným zdravotním problémem, jehož řešení si vyžádá opatření na celo-

státních a globálních úrovních. V průmyslově vyvinutých zemích trpí asi 10 % dospělé populace chronickým onemocněním ledvin. Včasný záchyt CKD zůstává v řadě zemí problémem a k těmto zemím patří i Česká republika. Situace, kdy do dialyzačních programů vstupuje 40–48 % pacientů „z ulice“, je neutěšená, stejně jako fakt, že se jí nepodařilo za posledních deset let prakticky vůbec ovlivnit. Přitom diagnostika chronického onemocnění ledvin není obtížná a existují opatření, která mohou průběh chronických nefropatií významně zpomalit.

Předkládaná studie poskytuje organizátorům zdravotní péče další pádný argument. Studie s více než 400 000 pacientů je zatím nejrozsáhlejší z těch, které byly dosud provedeny. Kromě toho pracuje s recentními daty nashromážděnými v průběhu let 2006–2010. Přestože v USA nemají všichni pacienti zdravotní pojištění, zůstávalo před vstupem do dialýzy bez nefrologické péče 33 % pacientů, což je méně než v České republice, kde je zdravotní pojištění univerzálně dostupné a rozdíly v socioekonomickém statusu obyvatelstva nejsou tak extrémní jako ve Spojených státech amerických.

Obdobným zdravotnickým problémem, který se podařilo příznivě ovlivnit globálním opatřením, byl neadekvátně nízký počet pacientů vstupujících do hemodialyzačního programu bez založené arteriovenózní píštěle; tito nemocní měli jako první periferní cévní přístup zakládáný cévní štěp. Iniciativa nazvaná Fistula First Breakthrough Initiative (FFBI) tuto situaci změnila během pouhých šesti let. Z původního počtu nemocných s píštělí (32 %) při vstupu do dialyzačního programu se jejich podíl zvýšil na 52 % (FFBI Press Release, 2009). Z hlediska poměrů v České republice by bylo velice vhodné realizovat analogický projekt pro včasný záchyt chronických nefropatií. Mělo by to význam medicínský a též ekonomický.

Literatura

- Avorn J, Bohn RL, Elvy E, et al. Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2002–2006.
- Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;41:310–318.
- Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005;3:1038–1046.
- Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, et al. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *AMJ Med* 2007;120:1063–1070.
- FFBI Press Release: Fistula First Breakthrough Initiative Provides Road Map to Reach CMS Goal of 66%, October 7, 2009. http://www.fmqa.com/library/attachment-library/Fistula%20First%20Breakthrough%20PR100609%20_4_.pdf

Jak častá je hypoxémie během hemodialýzy, u kterých pacientů se vyskytuje a jaký je její klinický a prognostický význam?

Meyring-Wosten A, Zhang H, Ye X, et al. Intradialytic hypoxemia and clinical outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; published on March 2; doi: 10.2215/CJN.08510815

Předkládané téma, tj. výskyt a klinická závažnost intradialyzační hypoxémie, je až překvapivě opomíjené a stojí stranou zájmu kliniků. Přitom je dlouho známo, že během dialýzy se hypoxémie objevuje, a to dokonce často.

Autoři výzkumné skupiny vedené profesorem Kotankem z prestižního Renal Research Institute sestavili velkou precizní databázi výsledků opakovaného měření intradialyzačního průběhu saturace krve kyslíkem (SaO₂). Data týkající se SaO₂ jsou součástí výstupu při měření relativních změn intradialyzačního objemu (dBV) modulem CritLine, který registruje v minutových intervalech změny hodnot hemoglobinu v komůrce vřazené do arteriálního dialyzačního setu (Annand, 2012). Pravidelné monitorová-

ní dBV je rutinní klinickou praxí na řadě dialyzačních pracovišť. Pak je automaticky k dispozici i kontinuální průběh hodnot SaO₂.

Na retrospektivní studii se podílelo celkem 17 hemodialyzačních center Spojených států amerických. Do zpracování bylo zahrženo 983 chronicky hemodialyzovaných osob, u kterých bylo k dispozici v intervalu šesti měsíců nejméně deset kontinuálních měření (tj. měření po celou dobu dialýzy). Cílem bylo odpovědět na dvě otázky: (1) Jak často a u koho se intradialyzační hypoxémie vyskytuje? a (2) Jaký je klinický význam intradialyzační hypoxémie?

Takzvaná protrahovaná intradialyzační hypoxémie (PIH) byla *a priori* definována jako pokles saturace O₂ (SaO₂) během hemodialýzy pod hodnotu 90 %, a to na dobu nejméně jedné třetiny sledovaného času (= doba dialýzy).

U každého pacienta bylo k dispozici průměrně 30 kompletních záznamů (tj. měření byla provedena průměrně během třiceti hemodialýz – HD). Všechny HD byly provedeny s bikarbonátovým dialyzačním roztokem (koncentrace bikarbonátu v roztoku není však bohužel v publikaci uvedena). Koncentrace sodíku v roztoku byla 137 mmol/l (s jen malou směrodatnou odchylkou 0,5 mmol/l) a koncentrace sodíku v séru 138,8 mmol/l (směrodatná odchylka 2,6 mmol/l).

Více než polovinu souboru (52 %) představovali diabetici, chronickým srdečním selháním trpěla přibližně čtvrtina pacientů (23,3 %), chronickou obstrukční plicní nemoc mělo 8,4 % pacientů. Průměrná délka dialyzačního léčení byla 3,9 roku (avšak s velkým rozptylem mezi jednotlivými pacienty, neboť směrodatná odchylka délky dialyzačního léčení byla 4,1 roku).

Protrahovaná intradialyzační hypoxémie se vyskytla u 100 osob (což představuje necelých 10 % pacientů celého souboru). To znamená, že u ostatních se hypoxémie nevyskytla, znamená to pouze, že trvala kratší dobu, než bylo stanoveno v definici PIH (která byla poměrně přísná, avšak opírala se o kritéria používaná i při jiných nemocech a stavech, a důležité je, že autoři si tuto definici stanovili *a priori* neboli ještě před zahájením studie).

Intradialyzační hypoxémie byla zjištěna často, avšak samotný pokles saturace O₂ nebyl dokladem PIH. K tomu, aby byl pacient klasifikován do kategorie „protrahovaná intradialyzační hypotenze“, musela být saturace s hodnotou O₂ < 90 % dokumentována nejméně po dobu dvou třetin délky dialyzační procedury. Výsledky pak ukázaly, že zatímco pacienti s PIH strávili se SaO₂ téměř 60 % délky dialýzy, pacienti bez PIH měli tuto dobu podstatně kratší, „jen“ necelých 5 %.

Mezi skupinami s PIH a bez PIH byly zjištěny tyto rozdíly: pacienti, u kterých byla PIH dokumentována, byli starší (průměr 65,3 roku vs. 61,7 roku) a byli dialyzováni déle, avšak nelišili se v hodnotě BMI (a nebyli častěji obézní). Neměli vyšší výskyt diabetes mellitus, avšak významně častěji trpěli chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN; 20 % vs. 7,1 %, p < 0,001). Jejich potřebná ultrafiltrace byla vyšší (2,4 litru oproti 2,2 litru). Měli nižší hodnotu albuminu a významně vyšší spotřebu erythropoetinu, ačkoliv hodnoty hemoglobinu se nelišily.

Klinický význam byl posuzován podle nutnosti hospitalizací a byla hodnocena i mortalita. Pacienti s PIH byli hospitalizováni v průměru 2,21krát, zatímco pacienti bez PIH 1,55krát, tedy významně méně často. Relativní riziko hospitalizací pro pacienty s PIH bylo 1,46 (95% interval spolehlivosti 1,22–1,73; p < 0,01). Mortalita, vyjádřená počtem úmrtí na 100 pacientů léčených jeden rok, byla u pacientů s hypoxémií v průběhu dialýzy 24,1, zatímco v kontrolní skupině 10,2, tj. pacienti s PIH měli téměř 2,5krát vyšší riziko úmrtí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Na otázky zaměřené na výskyt intradialyzační hypoxémie a její klinický význam odpověděla studie jednoznačně: intradialyzační hypoxémie se vyskytuje přibližně u jedné desetiny pacientů a má negativní klinický dopad. V běžném klinickém vyšetření může hypoxémie během dialýzy zůstat bez povšimnutí, avšak dlouhodobé důsledky jsou vysloveně nepříznivé. Pacienti, kterým během dialýzy klesá saturace krve kyslíkem pod 90 % na dobu delší, než činí jedna třetina dialyzační procedury, jsou významně častěji hospitalizováni a v základním analytickém modelu mají téměř 2,5krát vyšší riziko úmrtí.

Intradialyzační pokles saturace krve kyslíkem je zjišťován již od počátků vzniku a rozvoje dialyzační léčby (Jones, 1992). Ačkoliv existuje řada diskusí o možných příčinách (viz níže), překvapivě málo pozornosti bylo věnováno jeho skutečnému výskytu v současné éře moderní dialyzační technologie. Reálný výskyt hypoxémie v průběhu HD nebyl znám, resp. byl pouze odhadován, a klinické důsledky nebyly prakticky vůbec zvažovány.

K diskutovaným podmiňujícím faktorům hypoxémie při dialýze patří podle literatury například spánková apnoe a hypoxémie byla popsána i během prostého spánku při dialýze (Chan, 2004). Dále se uvádí, že kyslíčnický uhelnatý může z krve difundovat do dialyzačního roztoku, tím se může snížit aktivita dýchacího centra (Pierson, 2006). Zhoršení difuze kyslíku ze vzduchu přes alveolokapilární membránu nastává při hyperhydrataci, plicním městnání a také při kalcifikacích plicních cév – to vše se u pacientů v dialyzačním programu může poměrně často vyskytnout a je s tím v soulase i zjištění, že PIH byla spojena s potřebou vyšší ultrafiltrace. Nepřímo je spojitost mezi hydratací a saturací krve kyslíkem podpořena jedním z vedlejších nálezů autorů – saturace krve kyslíkem se v průběhu dialýzy spíše zlepšovala a na konci dialýzy (v posledních 30 minutách) byla významně vyšší než v prvních 5–25 minutách dialýzy.

Existují literární zprávy, že intradialyzační hypoxémie je spojena s intradialyzační hypotenzí. Dokonce lze dohledat, že jednou z terapeutických možností při intradialyzační hypotenzii (po úpravě ostatních podmiňujících stavů) je oxygenoterapie (Diroll, 2014). V komentované práci však nebyla registrována data o krevním tlaku, resp. o jeho změnách během hemodialýzy, a práce tedy nemůže potvrdit ani vyvrátit výše uvedený možný vztah. Hlavním a prioritním zjištěním studie je spojitost mezi hypoxémií během hemodialýzy a klinickými důsledky i prognostickými ukazateli.

Autoři ukázali souvislost PIH s vyšším věkem, s vyšším výskytem CHOPN, s delší dobou dialyzačního léčení a v neposlední řadě i se stupněm převodnění, resp. s velikostí potřebné ultrafiltrace. Dále byl nepřímo pozorován i vztah k ukazatelům nutriční a zánětu – pacienti s PIH měli nižší hodnotu albuminu a potřebovali vyšší dávku erythropoetinu, aby dosáhli stejných hodnot hemoglobinu. Vzhledem k tomu, že studie byla koncipována jako observační (a navíc retrospektivní), nelze z uvedených nálezů soudit na žádný příčinný vztah, studie pouze může generovat hypotézu.

Přestože autoři zvolili velmi přísná kritéria pro definici PIH, zjistili její opakovaný výskyt u jedné desetiny pacientů. Ve skutečnosti se hypoxémie (byť trvající kratší dobu) vyskytovala častěji. Hemodialýzy, při kterých byla saturace krve kyslíkem kontinuálně měřena, byly provedeny s bikarbonátovým dialyzačním roztokem a s dialyzátorem z biokompatibilní syntetické membrány. Ani moderní dialyzační technologie tedy není zárukou, že pokles saturace krve kyslíkem během hemodialýzy nenastane. Je možné, že velkou roli mají predisponující klinické okolnosti, které mimo jiné mohou souviset s vyšším věkem, a tím i pravděpodobně s četnějšími klinickými komplikacemi. Až 20 % pacientů s PIH mělo chronickou ob-

strukční plicní nemoc. Těto plicní komplikaci, stejně jako například syndromu spánkové apnoe, se dosud u dialyzovaných pacientů věnovalo málo pozornosti. Je možné, že preexistující stavy jsou během dialýzy s ultrafiltrací nadále zhoršovány.

Základní teze této práce, publikované doslova před několika dny v jednom z nejprestižnějších nefrologických časopisů, prezentoval osobně prof. Kotanko v prosinci 2015 na setkání českých, rakouských a německých nefrologů v Praze. Závěry mají širší přesah, než plyne z metodicky dokonalého zpracování velkého množství pečlivě sestavených dat. Ukazují, že i téma, které je dlouho známo, může být prostě podceňováno, nedoceněno. Přitom k jeho prozkoumání stačí vlastně využití běžně dostupných dat. Nezbytná, a v tom je právě síla této komentované práce, je široká znalost problému a jeho souvislostí a umění stanovit konkrétní hypotézu a konkrétní otázku pro zkoumání.

Literatura

- Anand S, Sinha AD, Agarwal R. Determinants and short-term reproducibility of relative plasma volume slopes during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1996–2001.
- Diroll D. Oxygen as an adjunct to treat intradialytic hypotension during hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2014;41:420–423.
- Chan CT, Hanly P, Gabor J, et al. Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. *Kidney Int* 2004;65:661–665.
- Jones JG, Bembridge JL, Sapsford DJ, Turney JH. Continuous measurements of oxygen saturation during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:110–116.
- Pierson DJ. Respiratory considerations in the patients with renal failure. *Respir Care* 2006;51:413–422.

Paradox obezity je modifikován současnou přítomností zánětu

Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, et al.; ARO Steering Committee. Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2015 Nov 13. pii: ASN.2015030252. [Epub ahead of print]

Vztah obezity a vysokého body mass indexu (BMI) je zřejmě mnohem komplikovanější, než se předpokládalo. Obezita je rizikovým faktorem řady onemocnění, ale na druhé straně je vysoký BMI paradoxně u stejných chronických onemocnění spojen s lepším přežitím. Tento paradox obezity byl pozorován u terminálního selhání ledvin stejně jako v časnějších stádiích chronického onemocnění ledvin, ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, revmatoidní artritidy, diabetes mellitus 2. typu, nádorů, demence či u srdečního selhání. Řada studií byla ale kritizována, protože blíže nehodnotily typ obezity, svalovou hmotu, závažnost onemocnění či přidružená onemocnění. Dalším potenciálním problémem může být výběr nemocných pro studie. Nicméně pokud uvažujeme o vztahu BMI a přežití, stále zůstávají nezodpovězené otázky, především jakým způsobem ovlivňuje vysoký BMI lepší přežití a zda mají být podporovány přírůstky hmotnosti a obezita ve skupinách nemocných, kde se obezita ukázala být výhodou. U zmíněných onemocnění, kde byl popsán tento paradox obezity, je častý přetrvávající mírný zánět. V přeložené práci se proto autoři snaží zhodnotit, zda vysoké hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo nízké koncentrace albuminu v séru jako známky zánětu nějakým způsobem ovlivní vztah mezi vysokým BMI a lepším přežitím dialyzovaných nemocných.

Sledovanou populaci tvořila kohorta AROii, která zahrnovala incidentní dospělé hemodialyzované (HD) pacienty v 15 evropských zemích ve 312 dialyzačních centrech Fresenius Medical Care (FMC), kteří byli prospektivně sledováni. Byly získány jejich demografické, laboratorní a komplexní medicínské údaje. V letech 2007–2009 bylo vybráno celkem 11 165 nemocných, kteří připa-

dali v úvahu pro sledování. Někteří z nich ale nakonec z různých důvodů do sledování zahrnutí nebyli (např. HD nikdy nebyla zahájena, anamnéza transplantace ledviny či peritoneální dialyzační léčba při vstupu do studie), další nedokončili tříměsíční vstupní období. U 3 656 nemocných z celkového počtu zbývajících chyběly některé z nezbytných údajů (hodnoty BMI, CRP či albuminu), takže ve výsledku bylo v této studii hodnoceno 5 904 nemocných. Tito nemocní byli pro statistické hodnocení rozděleni do pěti skupin dle BMI (kvintily Q1: < 21,5 kg/m²; Q2: 21,5–24,0 kg/m²; Q3: 24,0–26,4 kg/m²; Q4: 26,4–29,8 kg/m²; Q5: > 29,8 kg/m²). Základní biochemické a hematologické parametry byly rutinně stanoveny nalačno před zahájením dialyzační procedury. Pro výpočet BMI byla použita tělesná hmotnost po dialýze. Všichni nemocní pak byli sledováni do vývoje událostí, které byly předmětem zájmu, byli vyřazeni ze studie z důvodu transplantace či ztraceni ze sledování (> 45 dní mimo FMC) nebo byli sledováni do ukončení studie 31. 3. 2013. Pro statistickou analýzu byl použit program SAS. Byla provedena časově závislá analýza přežití (Kaplanova–Meierova analýza, Coxova regresní analýza – tři modely – první model bez adjustace, další s adjustací na demografické faktory a na anamnézu a poslední model s adjustací na další možné zkreslující faktory). Hodnoceno bylo přežití v jednotlivých kvintilech BMI a také po rozdělení každého kvintilu na nemocné s přítomností zánětu a bez přítomnosti zánětu. Dále se autoři věnovali konkrétním příčinám úmrtí – kardiovaskulární a nekardiovaskulární mortalitě.

Přítomnost známek zánětu byla zjištěna u více než poloviny nemocných (u 3 231 nemocných byla hodnota CRP \geq 10 mg/l, u 2 559 nemocných koncentrace albuminu \leq 35 g/l, u 950 nemocných byly zaznamenány změny obou ukazatelů současně). Přítomnost zánětu byla spojena s vyšším věkem, častějším použitím katétru, častějším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a nádorových onemocnění v anamnéze, častějšími hospitalizacemi, nižší hodnotou hemoglobinu, s nižší hodnotou kreatininu a s vyšší hodnotou ferritinu. Pro další analýzu byli nemocní rozděleni do pěti skupin – kvintilů dle BMI – a jako referenční skupina byli vybráni nemocní v Q5 (BMI > 29,8 kg/m²) bez přítomnosti známek zánětu. Medián doby sledování byl 36,7 měsíce. V průběhu této doby 1 929 nemocných zemřelo (v 822 případech byla příčina kardiovaskulární), 655 nemocných skončilo z důvodu transplantace a 1 183 bylo ztraceno ze sledování. Jednotlivé vrstvy (kvintily dle BMI) se z hlediska přežití v Kaplanově–Meierově analýze odlišily již v prvním roce sledování a rozdíly byly nejvíce patrné u extrémů – nejhorší přežití v Q1 a nejlepší přežití v Q5. Pokud byla do analýzy zahrnuta i přítomnost či nepřítomnost zánětu, horší přežití nemocných se známkami zánětu bylo patrné prakticky okamžitě v průběhu sledování. Vyšší mortalita u nemocných s přítomností zánětu byla statisticky významná ($p < 0,001$). V plně adjustované časově závislé Coxově regresní analýze byla celková mortalita u nemocných bez zánětu vyšší jen v nejnižším kvintilu dle BMI (Q1; poměr rizik [HR] 1,80, 95% interval spolehlivosti [95% CI] 1,26–2,56). U kvintilů s vyšším BMI nebyl u pacientů bez zánětu pozorován protektivní účinek. Naopak vyšší BMI byl spojen s nižší celkovou mortalitou nemocných se zánětem – v plně adjustované analýze HR (95% CI) pro Q1: 5,63 (4,25–7,46), Q2: 3,88 (2,91–5,17), Q3: 2,89 (2,16–3,89), Q4: 2,14 (1,59–2,90) a Q5: 1,77 (1,30–2,40). Vliv BMI na osud nemocných a jeho modifikace v důsledku zánětu byly patrnější u mortality z jiných než kardiovaskulárních příčin, naopak u mortality z kardiovaskulárních příčin byl účinek jen minimální.

Autoři shrnují, že paradox obezity je modifikován současnou přítomností zánětu. Vysoký BMI tak představuje výhodu pro

přežití v případě zánětu, ale bez přítomnosti zánětu je jeho vliv podstatně menší a vztahuje se jen na skupinu nemocných s nejnižším BMI.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Autoři článku se zaměřují na hodnocení paradoxu obezity, tedy na výhodu obezity z hlediska přežití u hemodialyzovaných nemocných, přičemž v běžné populaci je naopak považována za rizikovou. Ukazují, že obezita (zvýšený BMI) má u hemodialyzovaných nemocných protektivní účinky v případě současného zánětu definovaného jako zvýšená hodnota CRP (\geq 10 mg/l) a/nebo snížená koncentrace albuminu (\leq 35 g/l), ale že tento účinek je výrazně oslaben u nemocných, kteří nemají uvedené známky zánětu. Celková mortalita nemocných se v případě zánětu zvyšuje se snižujícím se BMI. Dále popisují vyšší mortalitu nemocných s BMI < 21,5 kg/m² i bez přítomnosti zánětu.

Jde o studii s velkým počtem nemocných, která pro hodnocení využívá běžně dostupné ukazatele, jako je BMI, CRP a albumin. Za základ, tedy jako referenční skupina, byla vybrána skupina nemocných s BMI v 5. kvintilu, tedy > 29,8 kg/m², protože v předchozích studiích bylo prokázáno, že pacienti s nejvyšším BMI léčení hemodialýzou mají nejlepší prognózu. Na skupinu nemocných léčených hemodialýzou musíme tedy i při statistickém hodnocení pohlížet úplně jinak než na běžnou populaci, kde by naopak tyto hodnoty BMI byly spojeny s vysokým zdravotním rizikem. Protektivní účinek vysokého BMI je patrný především na mortalitu z jiných než kardiovaskulárních příčin, naopak dopad na mortalitu z kardiovaskulárních příčin je v adjustovaném statistickém modelu jen minimální. Z hlediska kardiovaskulární mortality tedy obezita nemá jednoznačně protektivní účinek, ale pokud jde o příčiny úmrtí, mortalita z jiných než kardiovaskulárních příčin převyšuje mortalitu z kardiovaskulárních příčin, i když určení hlavní příčiny úmrtí je často složité a nemusí být zcela jednoznačné. Znamená to, že pro nemocné léčené hemodialýzou je z prognostického hlediska stále lepší být obézní, i když je to nebude více chránit např. před infarktem myokardu.

Autoři jsou si vědomi faktu, že hodnotí pouze BMI, nikoli tělesnou konstituci, množství svalové hmoty a množství tuku. Také např. pro diagnózu metabolického syndromu není BMI směrodatný, kritéria zahrnují obvod pasu, krevní tlak, glykémii a koncentraci triglyceridů a HDL cholesterolu v séru. Na druhé straně je třeba si uvědomit, že BMI počítaný jako hmotnost (kg)/výška (m)² představuje ukazatel, který je jednoduše k dispozici. Pro hodnocení byli pacienti rozděleni podle BMI do pěti skupin, nejde tedy o rozdělení podle tabulek pro běžnou populaci, kdy je za obezitu považován BMI > 30 kg/m² (v asijské populaci např. ale již nižší hodnoty – > 25 kg/m², někdy > 27 kg/m²). Vlivem tohoto hodnocení 1. kvintil, tedy – skupina s nejnižším BMI, zahrnuje nemocné s BMI < 21,5 kg/m², tedy jak nemocné, kteří by v běžné populaci byli hodnoceni jako normální, tak i podvyživené nemocné (hranice podvýživy BMI < 18,5 kg/m²). Autoři diskutují možné příčiny zvýšené mortality nemocných s nízkým BMI a uvažují o charakteristice této skupiny. Zmiňují především psychosociální faktory, sníženou chuť k jídlu u nemocných s depresí či možný abúzus drog. Dále uvažují o možném vlivu kouření. Údaj o kouření bohužel nebyl asi u třetiny nemocných k dispozici, nicméně ani vyřazení těchto nemocných ze studie neovlivnilo její výsledky. Zánět a především seps představuje komplexní neuroimunoendokrinní odpověď organismu, která je ovlivněna předchozím stavem organismu, tedy mj. věkem a přidruženými onemocněními. V případě stresového hladovění a vystupňovaného katabolismu je pak dostatek substrátů, tedy energetické zásoby, zjevnou výhodou.

Jako markery zánětu byly použity CRP a albumin. Autoři sami připouštějí, že nebyl měřen např. interleukin 6 (IL-6). Podobně můžeme zmínit orosomukoid, který měl např. v některých našich studiích lepší výpovědní hodnotu než CRP. Je třeba rovněž mít na paměti, že CRP je sice citlivý, ale nespecifický marker s krátkým poločasem asi 24 hodin. Autoři jsou si možných změn biochemických parametrů v čase vědomi, proto použili časově závislé statistické metody. Albumin (poločas asi 20 dní) je podobně jako prealbumin či transferrin nejen negativním reaktantem akutní fáze, ale též nutričním parametrem, nicméně u dialyzovaných nemocných je více zdůrazňován jeho vztah k zánětu.

Můžeme shrnout, že vyšší BMI je u nemocných léčených hemodialýzou z hlediska jejich prognózy výhodou, pokud mají současně zánět. V případě, že známky zánětu nejsou u nemocných přítomny, je pro ně stále nevýhodné mít nízký BMI (< 21,5 kg/m²), nicméně zvýšený BMI (> 29,8 kg/m²) již není výhodou proti BMI v rozpětí 21,5–29,8 kg/m². Nemocní s nízkým BMI tedy představují rizikovou skupinu především v případě současného zánětu. Namísto je podrobnější analýza možných příčin tohoto stavu, na které by pak bylo možné reagovat, a tak zlepšit celkový stav a perspektivu těchto nemocných.

Literatura

Kalousová M, Benáková H, Kuběna AA, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as an independent mortality predictor in long-term hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:192–201.

Svačina Š, et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén, 2010, 505 s.†

HLA inkompatibilní transplantace ledviny od žijících dárců jsou spojeny s delším přežitím pacientů oproti dialyzační léčbě

Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016;374:940–950.

Ve Spojených státech amerických má 32 000 nemocných čekajících na transplantaci ledviny protilátky proti HLA (human leukocyte antigen) antigenům, což jim zjevně prodlužuje dobu čekání na kompatibilního dárce. Někteří z nich mají to štěstí, že mají možnost podstoupit transplantaci ledviny od žijícího dárce, avšak mají proti jeho HLA antigenům protilátky. Pro tyto pacienty můžeme nalézt kompatibilního dárce v systému párové výměny (naděje na nalezení vhodného dárce je zde však pro ně rovněž omezená) anebo podstoupí desenzibilizaci a následně pak transplantaci od inkompatibilního dárce. Zkušenosti z jednotlivých center i multicentrická studie ale ukazují na horší dlouhodobé výsledky těchto transplantací v porovnání s transplantacemi kompatibilními v HLA systému. Protože výsledky testů získané od HLA inkompatibilních dárců jsou horší, mnohá transplantáčnická centra v USA se k tomuto programu staví zdrženlivě, aby se nevytvářela riziko postihu ze strany regulačních úřadů a plátců péče. Nicméně, pro mnoho senzibilizovaných pacientů je inkompatibilní transplantace jedinou volbou, protože jejich šance na kompatibilní transplantaci je malá a riziko mortality spojené s dialýzou vysoké. Výsledky zkušeností z Johns Hopkins University ukazují, že riziko spojené s inkompatibilními transplantacemi je nižší než riziko provázející setrvání v léčbě dialýzou. Je proto zásadní tyto zkušenosti ověřit v multicentrické studii, jíž by se zúčastnila ostatní centra napříč Spojenými státy.

Do studie byli zařazeni pacienti z 22 transplantáčnických center, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1997–2011.

Jako kontrolní byla vybrána skupina nemocných z registru SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients), který obsahuje informace o všech dárcích, o nemocných v čekací listině a o nemocných po transplantaci ledviny. Za HLA inkompatibilní příjemce byli považováni nemocní, kteří podstoupili perioperační desenzibilizační terapii. Pozitivní výsledek vyšetření metodou Luminex a negativní výsledek křížové zkoušky provedené pomocí průtokové cytometrie (FACS cross-match) znamenal nízkou koncentraci dárcovsky specifických protilátek (DSA), pozitivní výsledek testu FACS cross-match s negativním výsledkem křížové zkoušky cytotoxicity závislé na komplementu (CDC) představoval střední koncentraci DSA a konečně pozitivní výsledek testu CDC (klasický cross-match) pak znamenal vysokou koncentraci přítomných DSA před transplantací. Necelých 6 % nemocných bylo navíc inkompatibilních v krevní skupině.

Informace o úmrtí nemocných v registrech sociálního pojištění a programu Medicare byly spojeny s informacemi o transplantacích v registru SRTR. První kontrolní skupinu tvořili nemocní z čekací listiny, z nichž někteří následně podstoupili transplantaci ledviny od zemřelého dárce. Druhou kontrolní skupinu tvořila skupina nemocných na čekací listině, kteří transplantaci ledviny nikdy nepodstoupili. Pacienti do první kontrolní skupiny byli vybráni z téměř z 350 000 nemocných a nemocní ve druhé kontrolní skupině pak pocházeli z kohorty 200 000 nemocných. Cílem vytvoření první kontrolní skupiny bylo porovnat transplantace ledvin od inkompatibilních žijících dárců se skupinou co nejpodobnější intervenované skupině, cílem druhé kontrolní skupiny (netransplantovaní nemocní, ale zařazení na čekací listinu) pak bylo ukázat na rozdíly v přežití nemocných, kteří podstoupili transplantaci, oproti těm, kteří setrvali v dialyzační léčbě. Každému příjemci inkompatibilní ledviny bylo přiřazeno pět vybraných kontrolních osob v první a pět kontrolních osob ve druhé skupině. Systém výběru kontrolních skupin je uveden v originální publikaci. Nemocným se 100%, 98–99% a 95–97% panelem reaktivních protilátek (PRA) byli výběrem přiřazeni nemocní se stejným množstvím PRA. Pacientům s PRA dosahujícím hodnoty 85–94 % byly přiděleny kontrolní osoby s PRA lišícím se maximálně o ± 2 %. Tolerance PRA vybrané kontrolní skupiny se následně snižovala s poklesem hodnot (uváděných v %) PRA pacientů. Nemocným s PRA o hodnotě 0 % byly vybrány jenom kontrolní osoby s PRA 0 %. Pacientům, kteří podstoupili preemptivní inkompatibilní transplantaci ledviny od žijícího HLA inkompatibilního dárce, byly vybrány kontrolní osoby – pacienti s délkou dialyzační léčby nepřesahující tři měsíce. Kontrolní osoby přidělené ostatním nemocným, kteří již byli léčeni dialýzou před transplantací, byly zvoleny tak, aby nejvyšší rozdíl délky dialyzační léčby představoval jeden rok. Kontrolní osoby se s pacienty shodovaly v následujících ukazatelích: ve věku, krevní skupině, retransplantacích, rase, pohlaví, přítomnosti diabetu, v období, kdy nemocní podstoupili transplantaci. V případě, kdy se nepodařilo vybrat přesně odpovídající kontrolní osoby, byla kritéria zmírněna (detaily zde nejsou popsány).

Do studie bylo zařazeno 1 025 nemocných, kteří podstoupili HLA inkompatibilní transplantaci ledvin ve 22 transplantáčnických centrech. Z nich 185 nemocných mělo jenom pozitivní výsledky testu provedeného metodou Luminex, ale negativní výsledky testu metodou FACS cross-match; 536 nemocných mělo pozitivní FACS cross-match, ale negativní CDC a 304 nemocných pak pozitivní výsledky testu CDC cross-match. Celkem 67 % nemocných tvořily ženy a 40 % nemocných již transplantaci podstoupilo, 16 % nemocných bylo černochů. Medián PRA dosahoval 51 % u nemocných s pozitivním výsledkem testu metodou Luminex,

57 % u nemocných s pozitivním výsledkem testu metodou FACS cross-match a 85 % u nemocných s pozitivním výsledkem testu metodou CDC. Doba dialyzační léčby byla 5,6 roku, 6,9 roku a 9,0 roku ve všech třech skupinách.

Příjemci transplantací ledvin od inkompatibilních žijících dárců měli významně delší přežití v porovnání s kontrolními skupinami (čekací listina nebo transplantace anebo jenom čekací listina). Jednoroční přežití představovalo 95 % vs. 94 % a 89 %, tříleté přežití 91,7 % vs. 83 % a 72 %, pětileté přežití 86 % vs. 74 % a 59 % a osmileté přežití 76,5 % vs. 62,9 % a 43,9 %. Inkompatibilní transplantace byla spojena s absolutním zvýšením přežití v osmém roce o 13,6 % oproti první kontrolní skupině (čekací listina a transplantace) a o 32,6 % oproti skupině pacientů, kteří nikdy nepodstoupili transplantaci (3,37krát nižší riziko). Delší přežití nemocných bylo zaznamenáno ve všech skupinách podle množství dárcovsky specifických protilátek. V osmém roce měli nemocní s pozitivitou DSA určenou pouze metodou Luminex o 24 % delší přežití oproti první kontrolní skupině a o 42 % oproti druhé kontrolní skupině. V případě nemocných s pozitivitou určenou pomocí metody FACS cross-match bylo přežití delší o 13 % oproti první a o 33 % oproti druhé kontrolní skupině. Nemocní s pozitivitou zjištěnou testem CDC cross-match (nejvyšší množství DSA, nejvyšší imunologické riziko) měli přežití o 9,5 % delší oproti první kontrolní skupině a o 27,3 % delší oproti druhé kontrolní skupině.

V této studii tak bylo přijetí HLA inkompatibilního štěpu spojeno s významným prodloužením přežití nemocných ve srovnání s dalšími možnostmi léčby senzibilizovaných nemocných, tedy oproti dialyzační léčbě a čekání na transplantaci anebo oproti dialyzační léčbě a podstoupení transplantace. Tato výhoda byla pozorována u všech skupin nemocných s různým množstvím anti-HLA protilátek.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledvin mají nyní v porovnání s dobou před deseti lety jiné limity. Předně již neplatí nutnost kompatibility mezi dárcem a příjemcem v krevní skupině a také již neplatí nutnost kompatibility v HLA systému. Stále se samozřejmě vybírají příjemci k dárčům tak, aby bylo dosaženo jak kompatibility v krevní skupině, tak co největší míry podobnosti v HLA systému. V opačném případě by hrozila především protilátkami zprostředkovaná rejekce transplantovaného orgánu. V případě inkompatibility v krevní skupině lze podat měsíc před transplantací rituximab (monoklonální protilátku) a před transplantací pak provést specifickou imunoabsorpci. Toto lze provést jedině za předpokladu, že dárcé žije. V IKEM jsme tento přístup zavedli v roce 2011. Dosud úspěšně podstoupilo tento typ transplantace 25 nemocných.

Existují ale také nemocní (většinou ženy po předchozích transplantacích), kteří mají v plazmě velké množství protilátek proti cizím HLA antigenům, tzv. anti-HLA protilátek. U těchto nemocných je velmi obtížné najít vhodného dárce, ať už žijícího, nebo zemřelého (mají daleko častěji pozitivní CDC cross-match), a tito nemocní zůstávají dlouho v léčbě dialýzou. Článek publikovaný Orandim a spol. prezentuje výsledky retrospektivního pozorování z 22 center v USA, jejichž specialisté použili tzv. desenzibilizační strategii právě u těchto vysokorizikových nemocných s cílem umožnit jim transplantaci od žijícího dárce po předchozí přípravě (jako příprava byly použity různé léčebné protokoly – rituximab, plazmaferézy, imunoabsorpcie, intravenózní imunoglobuliny).

Již před lety byla provedena studie v Johns Hopkins University (Montgomery et al., 2011), která ukázala na podobné výsledky do-

kládající, že přežití nemocných po HLA inkompatibilní transplantaci je delší ve srovnání se stejnými nemocnými ponechanými v dialyzační léčbě. Protože jsou v USA hodnocena transplantáční centra podle výsledku své práce (přežití štěpů a nemocných), mnoho center z obav před horšími výsledky tento typ transplantací neprovádělo. Proto byla nyní realizována větší multicentrická, retrospektivní studie s nemocnými, kteří podstoupili HLA inkompatibilní transplantaci ledviny v letech 1997–2011. Výhodou této studie bylo její multicentrické uspořádání, dostatečné množství pacientů (1 025) a dobře vytvořený systém kontrolních skupin. Určitou nevýhodu znamenala heterogenita testování anti-HLA protilátek, interpretace těchto testů v jednotlivých centrech a samozřejmě také rozdílný přístup v desenzibilizaci napříč transplantáčními centry.

Pro některé hypersenzibilizované nemocné v USA představuje HLA inkompatibilní transplantace ledviny jedinou šanci, jak transplantaci podstoupit. V některých evropských zemích ale existují další programy, například systém akceptovatelné, ale také systém párové výměny mezi inkompatibilními dvojicemi. Pokud jsou takovýchto dvojic stovky, pak by bylo možné kompatibilního dárce najít. Pokud jich jsou jenom desítky, je to velmi obtížné. Proto inkompatibilní transplantace provádíme také v České republice, respektive v IKEM, po více než deset let. Pro nefrology je třeba zdůraznit, že HLA inkompatibilní transplantace jsou definovány přítomností významného množství dárcovsky specifických protilátek před transplantací. Pro jejich definici používáme několik testů: Luminex, který je velmi citlivou metodou detekující i malé množství protilátek, FACS cross-match, jenž má menší citlivost, a konečně všem dobře známý CDC cross-match, jehož pozitivita je stále považována za kontraindikaci transplantace ledviny.

Komentovaná studie potvrdila předchozí pozorování, že i HLA inkompatibilní transplantace při použití různých desenzibilizačních režimů je pro tzv. imunologicky rizikové nemocné výhodnější, než kdyby byli ponecháni v dialyzační léčbě. Samozřejmě je ale třeba očekávat horší dlouhodobé výsledky než v případě kompatibilních transplantací.

Literatura

Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; 365: 318–326.

KASUISTIKA

Kasustika – ANCA asociovaná vaskulitida v kombinaci s AL amyloidózou

Martin Klečka

Klinika nefrologie, IKEM

Třiasedmdesátiletá pacientka s pětiměsíční anamnézou progredující námahové dušnosti byla hospitalizována na interním oddělení nemocnice Kladno pro akutní zhoršení dušnosti (70% saturace krve kyslíkem). Dle echokardiografie zjištěna těžká systolická dysfunkce levé komory srdeční s ejekční frakcí levé komory 5 % a na rentgenovém snímku plic zjištěny infiltráty bilaterálně. Následně provedeno CT hrudníku s nálezem bilaterálních splývajících infiltrátů a suspektní rozsáhlé intraalveolární krvácení. Dále byla vstupně zjištěna významná anémie (Hb 63 g/l) a zhoršení renální funkce (kreatinin 248 μmol/l). Dle pneumolo-

ga nález zhodnocen jako vysoce suspektní z krvácení do plic. Pro suspekci na rychle progredující glomerulonefritidu byla pacientka přeložena na Klinikou nefrologie IKEM. V osobní anamnéze byla zjištěna hypertenze, hypercholesterolémie, psoriáza a diabetes mellitus 2. typu léčený perorálními antidiabetiky. Z dostupných hodnot kreatininu: 4/2014 – 102 $\mu\text{mol/l}$, 11/2015 – 198 $\mu\text{mol/l}$. Při příjmu pacientka subfebrilní, s klidovou dušností, bez hemoptýzy, zjištěna 78% saturace krve kyslíkem, tachypnoe 40/min, TK 158/98 mm Hg, na dorzální straně rukou a bérkách kožní eflorescence. Vstupně vyšetřen kreatinin 298 $\mu\text{mol/l}$, urea 35,9 mmol/l, GF 0,21 ml/s/1,74 m², CRP 16 mg/l, Hb 103 g/l (po podání krevních transfuzí), leukocyty $14,8 \times 10^9/\text{l}$, trombocyty $253 \times 10^9/\text{l}$, pH 7,2, laktát 2,3 mmol/l. V moči erytrocyty 192/ μl a bílkovina +1. Dále byla zjištěna pozitivita perinukleárních protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (p-ANCA – myeloperoxidáze) – 45 kU/l.

Dle ultrasonografie obě ledviny menší (pravá 96 mm, levá 92 mm) s mírně redukováným a nehomogenním parenchymem. Vzhledem k minimální diuréze, selhání ledvin a hyperhydrataci byla provedena hemodialýza s ultrafiltrací. Kvůli respirační insuficienci nebylo možné provést biopsii ledvin. Jelikož klinický stav i výsledky vyšetření svědčily pro diagnózu ANCA vaskulitidy, byla zahájena terapie methylprednisolonem do celkové dávky 1,5 g. Pro vzestup zánětlivých parametrů (CRP 107 mg/l) byla empiricky zahájena léčba sultamicilinem. Druhý den rozvoj fibrilace síní s rychlou odpovědí komor s nutností podávání amiodaronu kontinuálně. Z lézí na rukou a na levém bérce byla provedena kožní biopsie s nálezem AL amyloidózy λ a bez známek vaskulitidy. Pro progresi respirační insuficience a oběhovou nestabilitu byla pacientka přeložena na Klinikou anesteziologie a resuscitace IKEM, nebyla však nutná intubace. V rámci léčby vaskulitidy byly provedeny čtyři plazmaferézy a podán 1. puls cyklofosfamidů v dávce 500 mg. Vzhledem k renální insuficienci bylo pokračováno v hemodialýze. V průběhu imunosupresivní léčby došlo k zlepšení celkového stavu a výraznému zlepšení ventilace. Dle kontrolního snímku plic se nález významně zlepšil. Pacientka byla proto přeložena zpět na JIP Kliniky nefrologie IKEM. Byly provedeny ještě dvě plazmaferézy a zahájena léčba prednisonem v dávce 60 mg/den. Vzhledem k výrazně zlepšenému klinickému stavu a minimální potřebě oxygenoterapie byla provedena biopsie ledviny s nálezem kompletní ischemické nekrózy. Dle elektroforézy bílkovin séra a imunofixace séra a moči byla zjištěna biklonální gamapatie κ v séru 24,9 mg/l a λ v séru 1 212 mg/l. Jedenáctý den hospitalizace došlo k náhlému zhoršení stavu, progresi dušnosti a hemoptýze. Pacientka byla přeložena na Klinikou anesteziologie a resuscitace, kde byla provedena intubace a zahájena umělá plicní ventilace. Pro vzestup PCT a suspektní bronchopneumonii zahájena léčba carbapenemy. Vzhledem k oběhové nestabilitě oběhová podpora a pro anurii zahájena kontinuální eliminační metoda. Opakovaně byla provedena bronchoskopie s odsátím velkého množství sputa s příměsí krve. I přes maximální léčbu včetně pronáční polohy došlo k další progresi oběhové nestability a přetrvávala porucha oxygenace s nutností agresivního ventilačního režimu. Laboratorně byla zjištěna výrazná elevace laktátu. Dvanáctý den hospitalizace pacientka umírá pod obrazem těžkého septického šoku s multiorgánovým selháním a kardiální insuficiencí.

Při pitvě byla zjištěna makroskopicky oboustranná pneumonie s akutní dilatací pravé části srdce. Dále byly přítomny plně vyvinuté rozsáhlé infarkty levé ledviny bez zjevného zdroje eventuálních embolů, edém mozku a postmalatická pseudocysta frontálního laloku vpravo. Histologické nálezy odhalily difúzní plazmocytom/mnohočetný myelom kostní dřeně ve všech vyšetřených loka-

litách. AL amyloidóza λ postihovala cévy různých kalibrů s variabilní distribucí ve všech vyšetřených orgánech. Masivní depozita byla ve velkých svalových arteriích v ledvinách, střevech, v plicích, v játrech i v koronárních cévách myokardu extra- i intramurálně. Současně byla fokálně uložena depozita amyloidu v kapilárách plic. V ledvinách byla depozita amyloidu jen ve velkých svalových arteriích, glomeruly byly bez depozit. Cíleně byla vyšetřena tkáň z bazí obou infarktů. V arteriích byla masivní obliterující depozita amyloidu ve svalovině a v adventicii, současně nebyly zjištěny tromby ani jejich rezidua. V obou ledvinách byla zjištěna fokální morfologie ANCA pozitivní vaskulitidy s minimální aktivitou (s fibrózními a fibroepitelovými srpkami, segmentárními sklerotizacemi a s negativní imunofluorescencí). Nebyla zaznamenána vaskulitida cév mimo glomeruly. V plicích byla patrná morfologie akutní pneumonie a současně reziduí po předchozí pneumonii (plošné okrsky karnifikací, které jsou výsledkem jizvení po předcházejících zánětlivých změnách). V alveolech byly též četné Fe pozitivní pigmentofágy jako rezidua po předchozím krvácení.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Eva Honsová, CSc.;

MUDr. Vladimír Hanzal²

¹ Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM Praha,

² Klinika nefrologie IKEM Praha

ANCA asociovaná vaskulitida je multisystémové autoimunitní onemocnění velmi často postihující ledviny. Včasná diagnóza není vždy jednoduchá a rozhoduje o dalším osudu pacienta. U prezentovaného případu předcházela pět měsíců progredující dušnost a lze dokumentovat postupnou progresi renální insuficience. Nejčastěji postiženým orgánem jsou kromě ledvin plic. V souladu s tím byl v kasuistice udáváný nález na HRCT plic s obrazem bilaterálních infiltrátů a alveolárního krvácení. Dále pro diagnózu ANCA vaskulitidy svědčila pozitivita p-ANCA protilátek a mikroskopická hematurie. Proto byla zahájena imunosupresivní terapie i bez biopsie ledvin. Překvapivým nálezem byl však nález AL amyloidu v cévách z kožní biopsie a následně zjištěná vysoká koncentrace lehkých řetězců κ a λ v séru při proteinurii 0,8 g/l.

Neobvyklá kombinace biopticky verifikované AL λ amyloidózy a klinicky i laboratorně pravděpodobně ANCA pozitivní vaskulitidy měla být lépe objasněna biopsií ledvin. Vyšetření bohužel neposunulo diferenciální diagnózu, protože biopsie zastihla v celém rozsahu plně vyvinutou ischemickou nekrózu tkáně (infarkt), byť dle ultrasonografického vyšetření nebyly zřetelné výpadky perfuze ledvin.

Odhalení příčiny infarktu stejně jako ostatních klinických znaků přinesla až pitva, která vyloučila embolické příčiny a identifikovala masivní depozita amyloidu ve stěnách svalových arterií. V tomto směru bylo popsáno již několik případů oboustranných infarktů ledvin při AL amyloidóze (Mihout et al., 2015). Renální postižení se při systémové amyloidóze vyskytuje cca u 70 % pacientů a klinicky se manifestuje asymptomatickou proteinurií či plně vyjádřeným nefrotickým syndromem, a to v 50 % případů. Proteinurie je typickým příznakem amyloidózy v ledvinách, protože depozita jsou většinou nejprve v glomerulech, v mesangiu a v okolí glomerulární bazální membrány, kde mění strukturu a funkci filtrační bariéry. S tím, jak se depozita ukládají v arteriolách, stenozují jejich lumina a způsobují ischemii doprovázenou segmentárními a posléze globálními sklerotizacemi glomerulů s progresí renální insuficience.

Postižení srdce je přítomné cca u 60 % pacientů se systémovou amyloidózou a je charakterizované ztlustěním septa a stěny komo-

ry, kdy depozita amyloidu jsou v intersticiu plošně nebo perimyocytárně. Je velmi neobvyklé zastihnout masivní depozita amyloidu v koronárních cévách extra- i intramyokardiálně jako v našem případě. Ischémie vedla ve svalovině k drobným nekrotickým/myomalaciím, které místy splývaly do drobných infarktů. Tento nálezn byl pravděpodobně důvodem srdečního selhání a arytmie. V myokardu nikde nebyla morfologie vaskulitidy nebo jejích reziduí.

V našem případě byla dále depozita amyloidu ve svalových arteriích ve všech vyšetřených lokalitách. Distribuce amyloidu ve velkých svalových arteriích je sama o sobě neobvyklá a velmi obtížně diagnostikovatelná. Obvykle jsou na prvním místě postiženy bazální membrány drobných cév, kapilár a arteriol, které vedou ke klasické klinické manifestaci (proteinurie při postižení glomerulů, neuropatie při postižení drobných cév periferních nervů). Depozita ve stěnách velkých svalových arterií mají zcela jinou klinickou manifestaci, která napodobuje aterosklerózu a hypertenzní angiopatii a výjimečně může vést i k infarktům v postižených orgánech. Vedle amyloidu může být myelom komplikován i dalšími stavy v ledvinách i mimo ně. V našem případě byla v ledvinách ještě fokální infiltrace plazmocytů, fokální akutní pyelonefritida a rastrované válce, které odpovídají tzv. myelomové ledvině.

Neobvyklá manifestace amyloidózy byla ještě komplikovaná atakou ANCA pozitivní glomerulonefritidy s ledvinovým a pravděpodobně i plicním postižením. Terminálně nebyla vaskulitida v plicích patrná, ale mohla předcházet, jak bylo uvedeno v klinickém obraze. V ledvinách byla klasická morfologie ANCA pozitivní vaskulitidy s minimální přetrvávající aktivitou (glomerulonefritida se srpkami, převážně fibrózními a ještě ojediněle fibroepitelovými; imunofluorescence byla negativní). Mimo ledviny nebyla morfologie ataky ani reziduí po vaskulitidě nikde zachycena.

Prezentovaná kasuistika ukazuje raritní současný výskyt ANCA asociované vaskulitidy a mnohočetného myelomu s AL amyloidózou λ u jednoho pacienta. V tomto případě renální biopsie nepotvrdila diagnózu ANCA vaskulitidy (při pitvě však v zachované tkáni ledvin byly přítomny známky vaskulitidy). Důkazem bylo i zlepšení klinického stavu pacientky po podání cyklofosfamidů, kortikosteroidů a plazmaferéz. Mnohočetný myelom probíhal klinicky skrytě a diagnóza AL amyloidózy λ byla v kožní biopsii překvapením, protože jsme očekávali nálezn leukocytoklastické vaskulitidy.

Z uvedeného je zřejmé, že je nutné v případě srdečního selhání a infarktu ledvin pomyslet mimo jiné v diferenciální diagnóze na amyloidózu.