

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 1 Číslo 3

Listopad 2003

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

**MUDr. Štefan Vítko, CSc.,**  
Transplantcentrum IKEM, Praha

### Členové:

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.,**  
Interní oddělení Strahov  
1. LF UK a VFN, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,**  
I. interní klinika 1. LF UK a VFN,  
Praha

## Informační bulletin

### Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník  
MMN – Mezinárodní medicínské  
nakladatelství, s. r. o.

### Redakce:

Mgr. J. Hořejší  
Mgr. D. Lipovská

Vydání umožňuje vzdělávací grant  
společnosti Roche, s. r. o.

### Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2003

MMN – Mezinárodní medicínské  
nakladatelství s. r. o. Praha.

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.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238  
ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- **Nová americká a evropská doporučení pro léčbu hypertenze ..... 2**
- **Vliv výše krevního tlaku na renální prognózu  
a kardiovaskulární prognózu u pacientů s diabetickou  
nefropatií na podkladě diabetu 2. typu ..... 4**
- **Je tříměsíční léčba cyklofosfamidem dostatečná  
z hlediska snížení rizika relapsů ANCA-pozitivní  
renální vaskulitidy? ..... 5**
- **Aktuální demografická situace v oblasti dialyzačního léčení  
v Evropě ..... 7**
- **Kolik stojí dialýza? Jak spočítat náklady? ..... 8**
- **Přidružená nemocnost dialyzovaných pacientů:  
co to je a jak ji určit ..... 10**
- **Obezita u nemocných s chronickým selháním ledvin  
v době transplantace ledviny ..... 12**
- **Profylaxe a léčba infekce chřipkového onemocnění  
po transplantacích orgánů ..... 14**



Vydávají:  
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.

## Nová americká a evropská doporučení pro léčbu hypertenze

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-2572.

Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053.

V letošním roce byla publikována krátce po sobě dvě významná doporučení pro léčbu hypertenze: americká doporučení (Joint National Committee – JNC-VII) a doporučení připravená Evropskou společností pro hypertenzi a Evropskou kardiologickou společností. Vzhledem k tomu, že se americká a evropská doporučení poněkud liší, stojí za to jejich hlavní závěry srovnat.

Přípravu amerických doporučení inicioval National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Coordinating Committee a současná doporučení představují již sedmou zprávu (první zpráva byla publikována v 70. letech, předchozí doporučení [JNC-VI] byla publikována v roce 1997).

Doporučení JNC-VII zavedla ve srovnání se staršími doporučeními novou klasifikaci hypertenze, podle níž se pacienti dělí do čtyř skupin:

1. normální krevní tlak > 120/80 mm Hg
2. prehypertenze 120–139/80–89 mm Hg
3. hypertenze – stadium 1 140–159/90–99 mm Hg
4. hypertenze – stadium 2 < 160/100 mm Hg

Každá skupina je ještě dále rozdělena na podskupinu bez „naléhavé indikace“ nebo s „naléhavou indikací“ léčby antihypertenzivy. Mezi pacienty s naléhavou indikací patří nemocní se srdečním selháním, po infarktu myokardu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, diabetem, chronickým onemocněním ledvin a po cévní mozkové příhodě. Pacienti s naléhavou indikací mají být léčeni dle výsledků velkých klinických studií těmi antihypertenzivy, která u nich redukovala kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, a to již od stadia prehypertenze.

Pacientům s nekomplikovanou hypertenzí (bez „naléhavé indikace“ k léčbě antihypertenzivy) jsou ve stadiu prehypertenze doporučována jen režimová opatření, v prvním stadiu by většina z nich měla být léčena diuretiky (připouští se možnost léčby inhibitory ACE, antagonisty angiotenzinu II,  $\beta$ -blokátory, antagonisty kalcia nebo jejich kombinací), ve stadiu 2 se jako úvodní léčba doporučuje dvojkombinace obvykle obsahující thiazidové diuretikum (s inhibitorem ACE, antagonistou angiotenzinu II,  $\beta$ -blokátorem či antagonistou kalcia).

Autoři shrnuli svá hlavní doporučení do sedmi bodů:

1. U osob starších než 50 let je zvýšení systolického krevního tlaku nad 140 mm Hg mnohem významnějším kardiovaskulárním rizikovým faktorem než zvýšení diastolického krevního tlaku.
2. Riziko kardiovaskulárních chorob se začíná zvyšovat již na úrovni krevního tlaku 115/75 mm Hg a zdvoji-

násobuje se s každým vzestupem krevního tlaku o 20/10 mm Hg. Pacienti, kteří jsou ve věku 55 let normotenzní, mají 90% riziko, že se u nich vyvine v průběhu dalšího života hypertenze.

3. Jednotlivci se systolickým krevním tlakem 120 až 139 mm Hg a diastolickým krevním tlakem 80 až 89 mm Hg by měli být považováni za prehypertenzi a v zájmu prevence kardiovaskulárních onemocnění by u nich měly být doporučeny změny životního stylu.
4. Thiazidová diuretika by měla být použita ve farmakologické léčbě u většiny pacientů s nekomplikovanou hypertenzí, buď samostatně nebo v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv. U některých onemocnění s vysokým rizikem mohou být již primárně indikovány jiné skupiny antihypertenziv (inhibitory ACE, antagonisté angiotenzinu,  $\beta$ -blokátory, antagonisté kalcia).
5. Většina pacientů s hypertenzí bude potřebovat k dosažení cílového krevního tlaku < 140/90 mm Hg, nebo < 130/80 mm Hg u pacientů s diabetem nebo chronickým onemocněním ledvin dvě nebo více různých antihypertenziv.
6. Jestliže je vstupní krevní tlak vyšší než cílový krevní tlak o více než 20/10 mm Hg, mělo by se uvažovat zahájení léčby kombinací dvou léků, z nichž jedním by mělo být thiazidové diuretikum.
7. Sebeúčinnější léčba předepsaná nejpečlivějším lékařem bude kontrolovat krevní tlak pouze u motivovaných pacientů. Motivace se zlepšuje, jestliže pacienti mají pozitivní zkušenosti a důvěru ve svého lékaře. Úsudek ošetřujícího lékaře je při léčbě hypertenze velmi důležitý.

Dle evropských (ESH-ESC) doporučení je klasifikace nemocných podle hodnot krevního tlaku ve srovnání s JNC-VII odlišná, ale zůstává stejná jako v doporučeních Světové zdravotnické organizace a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi z roku 1999 (WHO-ISH guidelines, 1999). Dle úrovně TK se rozlišuje sedm kategorií:

1. optimální krevní tlak < 120/80 mm Hg
2. normální krevní tlak 120–129/80–84 mm Hg
3. vysoký normální tlak 130–139/85–89 mm Hg
4. hypertenze 1. stupně mírná: 140–159/90–99 mm Hg
5. hypertenze 2. stupně středně těžká: 160–179/100–109 mm Hg
6. hypertenze 3. stupně těžká: > 180/110 mm Hg
7. izolovaná systolická hypertenze sTK > 140 mm Hg, dTK < 90 mm Hg

Ve srovnání s WHO-ISH je v evropských doporučeních jinak definováno kardiovaskulární riziko (dle framinghamských kritérií je definováno absolutní desetileté riziko vývoje kardiovaskulárního onemocnění, dle evropského projektu SCORE je definována kardiovaskulární mortalita).

Laboratorní vyšetření u hypertenika jsou rozlišena na základní (glykémie, sérová koncentrace cholesterolu, HDL cholesterol, triglyceridy, kyselina močová, kreatinin, kation, hemoglobin a hematokrit, močový sediment, ekg), doporučená (echokardiografie, sonografie karotid a femorálních tepen, CRP, mikroalbuminurie, kvantitativní

proteinurie – u pacientů s pozitivní proteinurií při vyšetření diagnostickým proužkem, oční pozadí – u pacientů s těžkou hypertenzí) a rozšířená (jen u komplikované hypertenze nebo při vylučování sekundarity – patří do rukou specialistů).

V terapeutické části jsou nově (bez jednoznačného stanoviska) diskutovány výhody a nevýhody použití kombinace dvou antihypertenziv jako vstupní léčby. Doporučení konstatují, že zlepšení kardiovaskulární prognózy je u pacientů s hypertenzí především důsledkem snížení krevního tlaku a že druh použitých antihypertenziv je (u nekomplikované hypertenze) méně důležitý. Jako vstupní léčba hypertenze se mohou použít diuretika,  $\beta$ -blokátory, antagonisté kalcia, inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu II. Samostatně je probrána léčba podskupin hypertoniků s různými typy orgánového poškození, včetně snížené funkce ledvin.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Americká doporučení (JNC-VII) jsou nepochybně prakticky orientována. Výkladová a dokumentační část je oslabena, většina stručného textu se soustřeďuje na terapii.*

*Evropská doporučení (ESH-ESC) jsou koncipována odlišně. Jsou asi dvakrát tak rozsáhlá a mnohem podrobněji dokumentují jednotlivé závěry. Text je např. pro praktického lékaře méně přístupný, a to i proto, že se výklad soustřeďuje zejména na poznatky z poslední doby a předpokládá určitou znalost problematiky (včetně starších studií u pacientů s hypertenzí). V mnohém navazuje na předchozí doporučení Světové zdravotnické organizace a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (WHO-ISH guidelines, 1999). Doporučení jsou často méně jednoznačná, některé otázky (např. kombinální terapie) zůstávají otevřeny, hodnocení kardiovaskulárního rizika je jistě správné, ale v praxi se asi prosadí obtížněji.*

*Obě doporučení se mírně rozcházejí zejména ve dvou oblastech: 1) v klasifikaci hypertenze a 2) v iniciační léčbě hypertenze.*

*Je zřejmé, že v posledních letech je jednoznačný trend k posunu hranice normálního krevního tlaku do stále nižších hodnot. Kardiovaskulární riziko roste kontinuálně s vyšší krevního tlaku již od hodnot 115/75 mm Hg (Lewinson et al, 2002) a zejména u diabetiků a proteinurických pacientů s chronickou renální insuficiencí byl prokázán přínos snížení krevního tlaku k nižším hodnotám než 140/90. Výsledky studie HOT (Hansson et al., 1998) také oslabily obavy z nárůstu kardiovaskulární morbidity a mortality při poklesu krevního tlaku pod určitou kritickou hodnotu z důvodu orgánové hypoperfuze.*

*Doporučení ESH-ESC po vzoru doporučení WHO-ISH z roku 1999 dále rozdělila jednotlivce s krevním tlakem pod 140/90 do tří kategorií (optimální, normální a vysoký normální tlak). Tato klasifikace jednak zohledňuje skutečnost, že cílové hodnoty krevního tlaku mají být*

*u pacientů s vyšším kardiovaskulárním (a renálním) rizikem nižší než 140/90 (diabetici by měli dosáhnout TK < 130/85 mm Hg, neměli bychom tedy u nich tolerovat vysoký normální tlak, proteinuričtí pacienti s chronickou renální insuficiencí by měli dosáhnout TK < 125/75 mm Hg, tedy optimální krevní tlak), jednak je odrazem přibývajících dokladů, že kardiovaskulární riziko roste i při hodnotách krevního tlaku <140/90 mm Hg.*

*Americká doporučení jdou v tomto směru ještě o něco dále, optimální krevní tlak dle evropských a světových doporučení (TK < 120/80 mm Hg) je přejmenován na normální krevní tlak a evropské (a světové) kategorie normálního a vysokého normálního krevního tlaku jsou již označeny jako prehypertenze. Americká doporučení na druhé straně ukazují, že klesá význam rozlišování mezi středně těžkou a těžkou hypertenzí. Není pochyb, že neléčení pacienti s těžkou hypertenzí mají velmi špatnou prognózu. V dnešní době je však neléčených i léčených pacientů s těžkou hypertenzí velmi málo.*

*Americká a evropská doporučení se také liší v přístupu k zahájení farmakologické léčby hypertenze. Americká doporučení tradičně staví na diuretikách a tento přístup byl podpořen nedávno publikovanými (a také kritizovanými) výsledky studie ALLHAT (The ALLHAT Officers, 2002), které ukázaly, že pacienti léčení chlorthalidonem nemají horší kardiovaskulární prognózu než pacienti léčení amlodipinem nebo lisinopilem. Naproti tomu evropská doporučení navazují na doporučení WHO-ISH a pokládají za správné zahájit léčbu (i nekomplikované) hypertenze diuretiky,  $\beta$ -blokátory, antagonisty kalcia, inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II. Z této skupiny oproti doporučením WHO-ISH vypadly  $\alpha$ -blokátory. Důvodem bylo předčasné ukončení doxazosinové větve u hypertenzních nemocných léčených ve studii ALLHAT pro vyšší výskyt srdečního selhání ve srovnání s pacienty léčenými diuretiky. Je třeba zdůraznit, že pro léčbu nekomplikované hypertenze neexistují žádné doklady pro výhody kterékoli z uvedených skupin (Blood Pressure Lowering Trialists Collaboration, 2000). Rozhodující je zřejmě dosažená hodnota krevního tlaku. Pro diuretika nepochybně hovoří důvody ekonomické. U velké části hypertoniků (40–50 %) je nakonec nutné ke kompenzaci krevního tlaku použít kombinace alespoň dvou antihypertenziv, takže diskuse o léku použitém v úvodní monoterapii je pro řadu pacientů do značné míry akademická.*

*Hlavním poselstvím obou doporučení je tedy potřeba dosáhnout u pacientů s různým stupněm kardiovaskulárního rizika definovaných cílových hodnot. Výběr použitého antihypertenziva je zřejmý (s výjimkou definovaných podskupin nemocných, např. diabetiků, pacientů s onemocněním ledvin, srdečním selháním, po infarktu myokardu, po cévní mozkové příhodě, s vysokým kardiovaskulárním rizikem) méně důležitý.*

## Literatura

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering

drugs: results of prospectively designed overview of randomized trials. *Lancet* 2000;356:1955–1964.

Guidelines Sub-committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–183.

Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.

Lewinson S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002;360:1903–1913.

The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.

## Vliv výše krevního tlaku na renální prognózu a kardiovaskulární prognózu u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu

Bakris GL, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 2003;163:1555–1565.

Berl T, et al. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542–549.

V nedávné době proběhly u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu dvě velké prospektivní randomizované studie s blokátory receptů  $AT_1$  pro angiotenzin II. Do obou studií bylo zařazeno více než 1 500 převážně hypertenzních proteinurických pacientů s diabetem 2. typu a sérovou koncentrací kreatininu nižší než 265  $\mu\text{mol/l}$ . Ve studii RENAAL (střední doba sledování 3,4 roky; cílový krevní tlak 140/90 mm Hg) byl srovnáván renoprotektivní účinek antagonisty angiotenzinu losartanu s placebem (Brenner et al, 2001), ve studii IDNT (střední doba sledování 2,6 let, cílový krevní tlak 135/85 mm Hg) byli pacienti randomizováni k léčbě antagonistou angiotenzinu irbesartanem, antagonistou kalcia amlodipinem nebo placebem (Lewis et al, 2001). V obou skupinách bylo dovoleno podávat k dosažení cílového krevního tlaku další antihypertenziva s výjimkou inhibitorů ACE. Obě studie prokázaly, že antagonisté angiotenzinu II zpomalují ve srovnání s placebem (a ve studii IDNT i s amlodipinem) progresi chronické renální insuficience. V letošním roce byly publikovány dvě analýzy dat ze studií RENAAL a IDNT.

Bakris a spol. hodnotili vliv vstupního a dosaženého systolického, diastolického a pulsního (rozdílu mezi systolickým a diastolickým krevním tlakem) tlaku na cílové parametry (kompozitní parametr složený ze zdvojnásobení sérového kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti a jednotlivé parametry samostatně) ve studii RENAAL. Pacienti ( $n = 1\,513$ ) byli

rozděleni do kategorií podle výše jednotlivých tlaků, jejichž riziko bylo hodnoceno pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika.

Pacienti se vstupním systolickým krevním tlakem v rozmezí 140–159 mm Hg měli ve srovnání s pacienty se vstupním systolickým krevním tlakem nižším než 130 mm Hg o 38 % ( $p < 0,05$ ) vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti. Při použití mnohorozměrové analýzy vedl každý vzestup systolického krevního tlaku o 10 mm Hg k nárůstu rizika vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti o 6,7 % ( $p < 0,007$ ), naproti tomu každý vzestup diastolického krevního tlaku o 10 mm Hg vedl k poklesu stejného rizika o 10,9 % ( $p < 0,01$ ), a to i po korekci na poměr albumin/kreatinin v moči, sérovou koncentraci kreatininu a albuminu, hemoglobin i glykovaný hemoglobin. U pacientů s pulsním tlakem větším než 90 mm Hg snížil losartan riziko vývoje terminálního selhání ledvin o 53,5 % ( $p = 0,003$ ) a riziko vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti o 35,5 % ( $p = 0,02$ ).

Dle této analýzy studie RENAAL má tedy vstupní systolický krevní tlak větší vliv na renální prognózu pacientů s diabetickou nefropatií než diastolický krevní tlak. Nejhorší renální prognózu mají pacienti s nejvyšším pulsním tlakem (s největší systolicko-diastolickou diferencí), tito pacienti ale nejvíce profitují z redukce systolického krevního tlaku pod 140 mm Hg a z léčby losartanem.

V sekundární analýze studie IDNT hodnotili Berl a spol. kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií. Byl sledován čas do kardiovaskulárního úmrtí, vzniku infarktu myokardu, srdečního selhání, cévní mozkové příhody nebo koronární revaskularizace.

Pacienti s diabetickou nefropatií léčení irbesartanem, amlodipinem nebo placebem se při srovnatelné kontrole krevního tlaku v kardiovaskulární mortalitě nelišili. U pacientů léčených amlodipinem byl ve srovnání s placebem nesignifikantní trend k poklesu cévních mozkových příhod. Pacienti léčení amlodipinem měli ve srovnání s pacienty v placebové skupině signifikantně nižší riziko infarktu myokardu (relativní riziko 0,58;  $p = 0,02$ ). Naproti tomu pacienti léčení irbesartanem měli ve srovnání s pacienty léčenými placebem (relativní riziko 0,72;  $p = 0,048$ ) a amlodipinem (relativní riziko 0,65;  $p = 0,004$ ) nižší riziko srdečního selhání.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Vztah mezi výší krevního tlaku a kardiovaskulární prognózou je u pacientů s diabetem dobře dokumentován (UKPDS, 1998). Na základě analýzy několika studií ukázal Bakris také na vztah mezi středním arteriálním tlakem a renální prognózou (Bakris et al, 2000); informace o vztahu systolického (a pulsního) tlaku k renální prognóze zatím chyběly. Doporučení pro léčbu hypertenze (včetně JNC-VII, viz výše) obvykle uvádějí jako cílovou hodnotu pro diabetiky krevní tlak nižší než 130/80 mm Hg na základě studia renální prognózy malých skupin ne-*

*mocných s chronickou renální insuficiencí obvykle jak diabetické, tak nediabetické etiologie. Cílový systolický krevní tlak nižší než 130 mm Hg však dnes dosahuje v USA jen asi 11 % diabetiků, pravděpodobně z důvodů nedostatečné agresivity antihypertenzní léčby ze strany lékařů, event. i z důvodů nedostatečného dodržování ordinované léčby (compliance) ze strany pacientů (Berlowitz et al, 1998; Coresh et al, 2001).*

*Komentovaná studie prokázala jako první na velkém souboru nemocných, že cílový systolický krevní tlak menší než 130 mm Hg je u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu spojen s lepší renální prognózou.*

*Překvapivé je ale chybění vztahu mezi diastolickým krevním tlakem a renální prognózou. V jiných studiích byl prokázán vztah mezi diastolickým TK a renální prognózou u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 1. typu a nediabetickým onemocněním ledvin (Lewis et al, 1999; Peterson et al, 1995). U starších pacientů se sníženou poddajností elastických tepen dochází k poklesu diastolického tlaku a diastolický tlak zřejmě ztrácí svůj prognostický význam z hlediska rizika nejen kardiovaskulárního (Franklin et al, 1999), ale i renálního.*

*V druhé komentované studii Berla a spol. se může zdát překvapivé, že léčba antagonisty angiotenzinu II nesnížila ve srovnání s léčbou amlodipinem či placebem nepochybně vysoké kardiovaskulární riziko pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu. Hypertenzní diabetici 2. typu léčení inhibitory ACE měli ve srovnání s pacienty léčenými antagonisty kalcia lepší kardiovaskulární prognózu (studie ABCD – Estacio et al, 1998; studie FACET – Tatti et al, 1998). Ve studii ABCD však bylo zastoupeno maximálně 20 % proteinurických pacientů a ve studii FACET takoví pacienti nebyli zastoupeni vůbec. Metaanalýza týkající se kardiovaskulární prognózy hypertoniků léčených antagonisty kalcia a inhibitory ACE ukázala jen minimální rozdíly mezi oběma skupinami (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, 2000). Je však třeba zdůraznit, že vliv různých antihypertenzních režimů na různé kardiovaskulární parametry se v řadě studií mezi diabetiky a nediabetiky lišil (např. Lindholm et al, 2000).*

*Antagonisté kalcia a inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (a antagonisté angiotenzinu II) působí tedy zřejmě i u pacientů s diabetickou nefropatií na různé kardiovaskulární parametry (s různou patofyziologií) různě. Inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu II jsou prokazatelně renoprotektivní, mohou snižovat výskyt srdečního selhání (nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání byl prokázán i pro pacienty léčené losartanem ve studii RENAAL – Brenner et al, 2001), zatímco antagonisté kalcia mohou mít příznivý efekt na cerebrovaskulární, event. i koronární prognózu. Zdá se tedy, ve shodě s výše uvedenou analýzou studie RENAAL (Bakris et al, 2003), že při úvahách o renoprotektivitě či kardioprotektivitě jednotlivých skupin antihypertenziv bychom neměli zapomínat na nutnost dosáhnout doporučeného nízkého systolického krevního tlaku.*

## Literatura

Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646–651.

Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957–1963.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overview of randomized trials. *Lancet* 2000;356:1955–1964.

Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207–1216.

Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652.

Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–360.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;34:809–817.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.

Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597–603.

UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998;317:703–713.

## Je tříměsíční léčba cyklofosfamidem dostatečná z hlediska snížení rizika relapsů ANCA-pozitivní renální vaskulitidy?

Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.

V rámci Evropské skupiny pro studium vaskulitidy (EUVAS) byli pacienti s generalizovanou ANCA-pozitivní (převážně) renální vaskulitidou se sérovou koncentrací kreatininu nižší než 500  $\mu\text{mol/l}$  randomizováni po dosažení remise minimálně tříměsíční léčbou cyklofosfamidem a prednisolonem k pokračování v léčbě cyklofosfamidem (1,5 mg/kg váhy/den) nebo k léčbě azathioprinem (2 mg/kg/den). Na konci prvního roku léčby byli všichni pacienti převedeni na azathioprin a sledováni do konce 18. měsíce od začátku

léčby. Primárním sledovaným parametrem byl výskyt relapsů vaskulitidy.

Ze 155 randomizovaných pacientů dosáhlo remise 143 pacientů (93 %), kteří byli dále randomizováni k léčbě azathioprinem (71 pacientů) nebo k pokračování léčby cyklofosfamidem (73 pacientů). Během sledování zemřelo celkem osm (5 %) pacientů, z toho sedm během prvních tří měsíců léčby.

Ve skupině léčené azathioprinem se vyskytlo 11 relapsů (15,5 %), ve skupině léčené cyklofosfamidem 10 relapsů (13,7 %, rozdíl nebyl statisticky významný). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 15 pacientů během indukční fáze (11 %), během remise u 8 pacientů léčených azathioprinem (11 %) a u 7 pacientů v cyklofosfamidové skupině (10 %, rozdíl proti azathioprinu statisticky nevýznamný). U pacientů léčených azathioprinem došlo během 18 měsíců k vzestupu glomerulární filtrace o 17,5 ml/min, u pacientů léčených cyklofosfamidem o 23,5 ml/min (rozdíl nebyl statisticky významný). Terminální selhání ledvin se vyvinulo u dvou pacientů v každé skupině.

Výskyt relapsů byl nižší u pacientů s mikroskopickou polyangiitidou než u pacientů s Wegenerovou granulomatózou ( $p = 0,03$ ). U pacientů s generalizovanou ANCA-pozitivní vaskulitidou tedy vysazení cyklofosfamidu po dosažení remise a jeho náhrada azathioprinem nezvyšuje riziko relapsů v prvních 18 měsících od začátku léčby. Délku léčby cyklofosfamidem (a jeho kumulativní dávku a chronickou toxicitu) lze tedy bezpečně snížit.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Zavedení cyklofosfamidu do léčby Wegenerovy granulomatózy (Fauci et al, 1985) a později i dalších klinických forem ANCA-pozitivní renální vaskulitidy (Hoffman et al, 1992) znamenalo zásadní zlepšení prognózy těchto nemocných. Dvouletá mortalita neléčených nemocných s Wegenerovou granulomatózou dosahovala 90 % a léčba vysokými dávkami kortikosteroidů ji dokázala snížit jen asi na 50 %. Cyklofosfamid je schopen navodit remisi u cca 80-90 % léčených pacientů, Wegenerova granulomatóza má však vysoký sklon k relapsům (cca 50 % nemocných vyvine relaps do pěti let) a vyžaduje buď dlouhodobou udržovací léčbu, nebo opakovanou indukční léčbu relapsů onemocnění. Dlouhodobá léčba cyklofosfamidem s vysokou kumulativní dávkou cyklofosfamidu je přitom spojena s vysokým rizikem chronických komplikací (sterilita, útlum kostní dřeně, sekundární malignity).*

*Cyklofosfamid by proto měl být (dokud nebudou nalezeny srovnatelně účinné a méně toxické léky) používán pouze v indukční fázi a v udržovací fázi onemocnění (po navození remise) by měl být nahrazen méně toxickým lékem se srovnatelným účinkem na prevenci relapsů.*

*Wegenerova granulomatóza (a ANCA-pozitivní vaskulitida) jsou velmi heterogenní onemocnění s velmi rozdílným biologickým chováním a prognózou u jednotlivých nemocných. Někteří nemocní mají jen lokalizovanou tvor-*

*bu granulomů v nose, vedlejších dutinách nosních či středuší, jiní nemocní mají život ohrožující postižení plic (s alveolárním krvácením) nebo ledvin. Je proto zřejmé, že kromě diagnózy je nutno onemocnění stratifikovat podle závažnosti. Evropská skupina pro studium vaskulitidy rozdělila proto ANCA-pozitivní vaskulitidy dle rozsahu postižení a závažnosti do pěti skupin (lokalizovaná, časná systémová, generalizovaná, těžká renální a refrakterní vaskulitida). Hranici mezi generalizovanou a těžkou renální vaskulitidou představuje sérová koncentrace kreatininu 500  $\mu\text{mol/l}$ . Řada studií ukázala, že renální prognóza i mortalita nemocných se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 500  $\mu\text{mol/l}$  je výrazně horší než u pacientů s postižením ledvin a zachovanou renální funkcí. Zatímco např. pacienti s časnou systémovou vaskulitidou by snad mohli být léčeni i v indukční fázi např. jen méně toxickým metotrexátem, pacienti s těžkou renální vaskulitidou by měli být kromě cyklofosfamidu a prednisolonu léčeni také plazmaferézou (Jayne, 2000).*

*Komentovaná studie, na které jsme měli možnost participovat, se týkala pacientů s generalizovanou (převážně renální) vaskulitidou, pacienti s koncentrací kreatininu v séru vyšší než 500  $\mu\text{mol/l}$  nebyli do studie zařazeni. Studie ukázala na velkém souboru nemocných, že generalizovaná ANCA-pozitivní vaskulitida (po vyloučení těžké renální vaskulitidy) má dnes velmi nízkou 18měsíční mortalitu (jen 5%, převážně v indukční fázi léčby) a relativně nízký krátkodobý sklon k relapsům. Nejdůležitějším poznatkem je ale fakt, že toxickou léčbu cyklofosfamidem je možno zkrátit jen na indukci remise (cca 3 měsíce) s možným přechodem na méně toxický azathioprin.*

*Některé otázky však komentovaná studie bohužel nechala otevřené. Doba sledování pacientů byla příliš krátká a není vyloučeno (a některá retrospektivní sledování to naznačují), že při delším sledování může být riziko relapsů u pacientů léčených cyklofosfamidem kratší dobu přece jen větší. U ANCA-pozitivní renální vaskulitidy bohužel stále není definována délka udržovací léčby. Vedlo by např. prodloužení udržovací léčby azathioprinem (nebo mykofenolátem) ze současných 18–24 měsíců např. na 48 měsíců k dalšímu snížení výskytu relapsů, event. k dosažení delších remisí?*

*Další možnosti, jak snížit toxicitu cyklofosfamidu, zůstávají dále otevřené. Kumulativní dávku cyklofosfamidu lze snížit nahrazením perorální kontinuální léčby pulsní intermitentní léčbou, příslibem je i biologická léčba (protilátky proti TNF či jeho solubilní receptory – infliximab a etanercept, protilátky proti CD20 – rituximab aj. – Langford, 2003).*

## Literatura

Fauci AS, Haynes BR, Katz P, et al. Wegener granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76–85.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–498.

Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000;39:585–595.

Langford CA. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:3–4.

## Aktuální demografická situace v oblasti dialyzačního léčení v Evropě

*Stengel B, Billon S, van Dijk PCW, Jager K, Dekker FW, Simpson K, Briggs D on behalf of the ERA-EDTA Registry Committee: Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1824-1833.*

**I**nformace o počtu pacientů léčených pro selhání ledvin představují velmi cenný zdroj nejen z hlediska znalostí demografických dat, ale i pro odhad jeho dalšího vývoje. Prakticky ve všech zemích incidence RRT („renal replacement therapy“, léčba selhání ledvin buď některou z dialyzačních metod, či transplantací) stále stoupá, avšak míra tohoto nárůstu je mezi zeměmi silně variabilní. Průměrný meziroční nárůst v Japonsku se pohybuje stále kolem 11 %, v Austrálii je 9 %, na Novém Zélandu 6,5 % a v Kanadě představuje 6,1 % (pozor, nejedná se o procento nově přijatých pacientů, ale o procento, o které se navýšil počet zařazených v daném roce oproti počtu nově zařazených v roce předchozím).

V USA má meziroční nárůst v současné době dokonce klesající trend (5,4 % v roce 1990 a 2,3 % na konci dekády), což však neznamená, že by počet pacientů klesal (viz výše uvedené vysvětlení).

V Evropě je meziroční nárůst odhadován v rozmezí 3 až 5 %, avšak srovnání mezi zeměmi je vzhledem k nejednotné metodice sběru dat prakticky nemožné. Registr dialyzačně transplantační aktivity v Evropě, iniciovaný ERA-EDTA, pracuje při univerzitě v Amsterdamu od roku 2000. Sběr dat probíhá výlučně prostřednictvím národních registrů, resp. velkých regionálních registrů a má dva cíle: poskytnout standardizovaná epidemiologická data v oblasti náhrady funkce ledvin v Evropě a odpovědět na specifické otázky související s dialyzační aktivitou.

Předkládaná studie analyzuje demografický vývoj v léčbě chronického selhání ledvin v Evropě v letech 1990-1999 (neboli po dobu 10 let). Zahrnuje data z devíti zemí, a to těch, v nichž byla ve sledovaném období vysoká spolehlivost registrů (100% účast středisek, kompletní validní data od 98 % pacientů); přitom se jedná o data na individuální bázi, nikoli sumárně za dialyzační střediska, jak je tomu například u nás. Data jsou zpracována pro oblast 82 mil. obyvatel (Rakousko, Belgie, Dánsko, Finsko, Řecko, Norsko, Skotsko, Holandsko a Španělsko – resp. zde tři provincie – Andalusie, Katalánsko a Valencie).

Dohromady je takto registrováno 76 921 nově zařazených pacientů do některé z metod RRT (tj. hemodialýza, peritoneální dialýza či preemptivní transplantace ledvin). Data jednotlivých zemí jsou přepočtena na pmp („per milion population“) těchto zemí. Primární renální onemocnění je klasifikováno podle EDTA-ERA (9 základních skupin renálního onemocnění).

Výsledky lze rozdělit do následujících pěti skupin:

- 1) Průměrná incidence narostla ze 79,4 pmp v letech 1990 až 1991 na 117,1 pmp v letech 1998–1999, což představuje průměrné zvýšení o 4,8 % každý rok. Tento nárůst byl ve většině zemí lineární a pohyboval se mezi 3,1 % v Rakousku a 6,4 % v Dánsku.
- 2) Incidence ve věku nad 75 let se ztrojnásobila: průměrný počet léčených osob v této věkové kategorii přepočtený na 1 milion obyvatel byl 92,5 (rok 1990) a zvýšil se na 308,5 pmp (rok 1999). V mladších věkových kategoriích (do 40 let věku) se počet nově zařazených osob nemění, resp. někde lehce klesá.
- 3) Více stoupá počet mužů než žen (zvýšení je průměrně ročně o 5,1 % u mužů vs. 4,3 % u žen), rozdílná je i současná incidence (v roce 1999 byla incidence v průměru 117 pmp, avšak 143 pmp u mužů a „jen“ 90,6 u žen; pro srovnání rok 1990: 94 pmp u mužů a 62 pmp u žen).
- 4) Incidence léčby selhání ledvin některou z metod RRT u diabetiků se za sledovaných 10 let téměř zdvojnásobila, nárůst je stejný u mužů i žen. Zastoupení glomerulonefritidy, tubulointersticiální nefritidy a toxické nefropatie se naopak téměř nezměnilo. V současné době je incidence terminálního selhání ledvin u diabetiků 23,6 pmp (rozmezí v jednotlivých zemích této studie je od 10,2 v Norsku po 39 pmp v Rakousku). Za zmínku stojí, že průměrně 22 léčených/pmp nemá příčinu selhání ledvin určenou.
- 5) Dvojnásobný nárůst zaznamenala i incidence vaskulárního poškození ledvin.

Renovaskulární příčina (ischemická nefropatie) a vaskulární nefroskleróza souhrnně představují nyní téměř 20 osob léčených v RRT/pmp (v roce 1990 to bylo pouze 10 osob/pmp).

### KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Práce především upoutá svou přesností a detailní analýzou. Díky exaktnímu sběru dat jsou k dispozici rozsáhlé tabulky poskytující průměrné údaje z uvedených devíti zemí i jednotlivé údaje pro každou zemi, a to v časovém vývoji sledovaných 10 let.*

*V diskusi pak autoři poukazují na možná vysvětlení pozorovaných trendů i zjištěných rozdílů mezi zeměmi. Upozorňují například, že vliv mohou mít nejednotná kritéria zařazování pacientů do registrů – někdy jsou započítáváni až ti pacienti, kteří jsou dialyzováni, resp. léčení náhradou funkce ledvin alespoň tři měsíce (přitom procento pacientů zemřelých do 90 dnů po zařazení do dialyzačního programu se pohybuje od 2 do 11 %).*

*Podle očekávání byl hlavní determinantou demografických odlišností mezi zeměmi věk.*

*Stále více se ukazuje nutnost zaměřit se specificky na oblast gerontonefrologie (incidence RRT ve věku nad 75 let je udávána mezi 216 pmp ve Velké Británii, resp. Skotsku, a dokonce 448 pmp v Německu).*

*Analogické rozborů existují i pro mimoevropské země. Registry, resp. zdroje dat, jsou někdy rozlišovány jako vyso-*

ce validní („response rate“ je vyšší než 90 %) – k nim tradičně patří USRDS („United States Renal Data System“, kde se návratnost dat pohybuje kolem 93 %), dále ANZDATA (registr Austrálie a Nového Zélandu), CORR (registr Kanady) a JSDS (registr Japonska).

Pro srovnání – incidence selhání ledvin u diabetiků v roce 1996 byla dle dat USRDS 41 osob/pmp, v registru CORR 28/pmp, v registru ANZDATA 18/pmp a dle japonských statistik 33 osob/pmp a incidence glomerulonefritidy v roce 1996 dle USRDS 10 osob/pmp, dle CORR 16 osob/pmp, podle dat ANZDATA 34 osob/pmp a v Japonsku 38 osob/pmp (asijské země jsou známy vysokým výskytem glomerulonefritidy).

Registr EDTA-ERA je ve svém celku považován za méně validní. Do prezentované práce byly zařazeny údaje pouze těch devíti zemí, v nichž je naopak registr veden zcela perfektně (v tomto smyslu máme co dobýt, nikoli však proto, že bychom při vyplňování byli méně poctiví či zpracovatel se nad daty málo zamýšlel, nýbrž proto, že data nejsou založena na individuálním podkladě, ale jsou soubrem dílčích podsoubnů, tj. sumárních dat jednotlivých dialyzačních pracovišť). Nutno podotknout, že v řadě zemí jakékoli registry chybějí a pracuje se pouze s odbady (Indie, Čína).

Validní data registrů mohou poskytnout i sofistikované podklady pro odhad vývoje. Tak například registr CORR umožnil projekci demografických dat do roku 2005. Protože k 31. 12. 1996 bylo v Kanadě 17 807 pacientů na RRT a meziroční nárůst byl stabilní po řadu let (5,8 %), byla určena predikce pro rok 2005 na 32 952 osob, což představuje relativní vzestup 85 %, průměrný meziroční relativní nárůst 5,8 %.

Jinou oblast představují demografická data z bývalé východní Evropy. Již v roce 1981 zaregistrovala EDTA, že péče o pacienty s ESRD je svým rozsahem funkcí celkové ekonomiky dané země (tehdy byl zjištěn rozpor mezi 259,6 osob/pmp ve Švýcarsku a 127 pmp v UK). Jestliže již v roce 1981 vypukl mezi odborníky v zemích západní Evropy téměř skandál označující za nepřijatelné, že v UK neléčí všechny potřebné, bylo jen důsledkem maximální obleduplnosti západních nefrologů, že nepranířovali své východní kolegy (Polsko tehdy léčilo pouhých 16,8 osob/pmp).

Éra „socialistické ekonomiky“ byla ukončena na přelomu osmdesátých a devadesátých let. Jaký byl vývoj v RRT v těchto zemích po liberalizaci politického systému? Celkový počet hemodialyzačních středisek se mezi lety 1990 a 1996 zvýšil z 345 na 536 (neboli na necelý dvojnásobek), z tohoto pohledu byla situace v ČR dynamičtější (za stejné období byl nárůst středisek více než dvojnásobný).

Některé země se blíží, resp. se již vyrovnaly západní Evropě (k nim patří i ČR – podle dialyzační statistiky za rok 2002 bylo některou z metod náhrady funkce ledvin léčeno 695 osob na milion obyvatel (z toho 398 osob/pmp v hemodialyzačním programu). Počet nově zařazených pacientů byl relativně vysoký (incidence 147 pmp), což je dokonce více než ve většině západoevropských zemí (průměr dle registrů zde prezentovaných 9 zemí byl 117). Nižší číslo těchto zemí jistě neznamená, že zde nejsou zařazo-

vání všichni, kteří by léčbu potřebovali. Máme tedy vyšší nemocnost? Nebo zabýváme RRT relativně dříve? Nebo lze rozdíl vysvětlit jinými demografickými faktory (teoreticky vyšším zastoupením starých lidí?). Možná je i odlišná metodika zjišťování dat (například pokud jsou zařazováni všichni pacienti včetně těch, kteří zemřou do 90 dní po zahájení RRT – podíl těchto zemřelých totiž může představovat 2–11 % všech nově přijatých). Zcela přesné srovnání naší dialyzačně-transplantační aktivity bude možné až po vytvoření cíleného registru jednotlivých pacientů.

## Literatura

Briggs DJ, Berthouix F, Jones E. Prediction for future growth of ESRD prevalence. *Kidney Int* 2000;57(Suppl 74):S40-S48.

Rutkowski B, Ciocalteu A, Djukanovic L, et al. Evolution of renal replacement therapy in central and eastern Europe 7 years after political and economical liberation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:860-864.

Schena PF. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparison of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000;57(Suppl 74):S39-S45.

## Kolik stojí dialýza? Jak spočítat náklady?

Plotz DW, Shepp PH, Counts C, Hutchison F. Prospective analysis of global costs for maintenance of patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42:12-21.

V medicíně se stále více projevuje rozpor mezi narůstajícími možnostmi nových diagnostických a léčebných postupů a nedostatkem financí pro jejich aplikaci. V oblasti komplexní péče o nemocné se selháním ledvin je tento rozpor obzvlášť naléhavý, neboť výdaje na dialyzačně-transplantační program představují v ekonomicky rozvinutých zemích až přibližně 5 % všech vynaložených prostředků na zdravotnictví, ale těch, kteří tyto prostředky spotřebovávají, je méně než 0,5 % populace. Jen pro dialyzační léčení (bez transplantací) se pro rok 1994 například v Německu uvádí, že spotřebuje 1,3 % celkových nákladů na zdravotnictví, přitom počet dialyzovaných pacientů je 0,05 % populace, čísla pro ostatní země západní Evropy jsou velmi podobná. Jeden pacient se selháním ledvin tudíž spotřebuje v průměru desetkrát více prostředků na zdravotní péči než ostatní pacienti.

Počet léčených osob v dialyzačně-transplantačním programu přitom stále stoupá. Tím stoupají i výdaje ve svém absolutním čísle, byť jejich proporcionální zastoupení stoupat nemusí. Výdaje programu Medicare v USA na léčbu chronického selhání ledvin představovaly v roce 1991 5,7 miliard dolarů, v roce 1995 již 8,1 miliardy dolarů a publikovaný předpoklad nákladů pro rok 2002 byl 17 miliard dolarů. Je zřejmé, že takový prudký nárůst vyvolává obavy, zda finanční zdroje budou stačit a zda nedostatek financí nebude v budoucnosti brzdou pro kvalitní dialyzační a transplantační léčení.

Požadavek poskytovatelů finančních prostředků na co nejefektivnější vynakládání zdrojů je oprávněný a srozumitelný. Bohužel cena léčby pacienta se selháním ledvin

je známa jen ve svém celku a navíc je jen odhadem. Protože neexistuje přesná a univerzálně používaná metodika stanovení ceny (dialyzační léčení neznamená jen opakovanou dialyzační proceduru), je obtížné hledat způsob, jak prostředky vynakládat co nejracionálněji.

Data USRDS (United States Renal Data System) sice každoročně zpracovávají velmi přesné statistické rozborry jednotlivých položek poskytované léčby selhání ledvin v USA, a na jejich základě je možné odhadnout celkové náklady na jednoho pacienta, ale nikoli jejich individuální variabilitu; navíc nejsou zachyceny náklady v celém rozsahu.

Cílem práce Plotha a spol. bylo určit cenu celkové péče o pacienta v dialyzačním programu při prospektivním sledování po dobu 12 měsíců. Sledování se týkalo všech pacientů v satelitním dialyzačním středisku příslušejícímu akademickému (univerzitnímu) zdravotnickému zařízení (pracoviště Lékařské fakulty Jižní Karoliny, USA). Zařazeno bylo celkem 76 pacientů, sledované období bylo od března 2000 do března 2001. Pokud byl pacient léčen jen po část z uvedených 12 měsíců sledování (např. pacienti nově zařazení do dialyzačního programu, transplantovaní či zemřelí), byla celková roční výše nákladů odhadnuta z nákladů za dané období. Ze stejného důvodu byla pro zpřesnění informace kalkulována i průměrná cena léčby jednoho pacienta za jeden měsíc. Cena byla stanovena vždy na individuální bázi, tj. u každého pacienta odděleně, aby mohla být porovnána i variabilita nákladů.

Metodika byla propracována tak, aby neunikla žádná položka: kromě dokumentace pacienta a zdravotnického zařízení byl s pacientem veden při každé dialýze rozhovor (pověřenou sestrou – koordinátorkou výzkumu), zaměřený na poskytování zdravotní péče pacientovi v mezidialyzačním období. Byly posuzovány veškeré přidružené nemoci, klasifikovány byly podle 9. revize mezinárodní klasifikace nemocí.

Celkem byly k dispozici prospektivní údaje za 755 měsíců léčby. Z původně zařazených 76 byli dva pacienti vyřazení, neboť byli v daném období léčeni i v „cizím“ zdravotnickém zařízení, tudíž skutečné náklady u nich nebylo možné zjistit. Během sledovaného období 11 osob zemřelo, u tří osob byla provedena transplantace, jeden pacient se pro selhání funkce transplantované ledviny vrátil do dialyzačního programu. Průměrná délka dialyzačního léčení byla 5,2 roku (rozmezí méně než jeden měsíc až 21,3 let), průměrný věk byl 54,7 let (rozmezí 20,8 až 88,7 let), 44 % pacientů bylo starších než 65 let. V souboru bylo vysoké zastoupení závažných přidružených nemocí: 46 % pacientů mělo diabetes mellitus, 83 % hypertenzi, 25 % městnavé srdeční selhání, 10 % bylo HIV pozitivní.

Celková cena za léčbu jednoho pacienta za jeden měsíc byla v průměru 6 376 USD (tj. průměrně za rok 76 515 USD). Při rozdělení na jednotlivé složky bylo vynaloženo 1 135 USD za pacienta měsíčně za hospitalizaci a dalších 2 426 USD představovaly výdaje na nemocniční personál. Na dialyzační léčbu na středisku bylo v průměru na pacienta vynaloženo celkem 2 815 USD (z toho 204 na personál a 2 611 na vlastní dialýzu).

Celkový počet dnů hospitalizace byl 851 (tj. v průměru 11,5 dní na osobu a rok), průměrný počet přijetí byl dva na jednoho pacienta za rok (přitom 32 % pacientů nebylo hospitalizováno). Průměrná délka hospitalizace byla 5,7 dne. Průměrně vyhledal pacient ošetření v nemocnici 19krát (medián 15,5), rozmezí je však velmi široké (0–84). Opět byla zjištěna nerovnoměrnost mezi jednotlivými pacienty: velká část pacientů tuto péči potřebovala velmi málo (25 % osob vyhledalo péči méně než osmkrát). Hlavním důvodem přijetí byly komplikace s cévním přístupem, dále srdeční a gastrointestinální nemoci. Hlavním a jediným důvodem pro ambulantní chirurgický zákrok bylo vytvoření cévního přístupu pro dialýzu (k hospitalizaci tedy vedly pouze komplikace s cévním přístupem).

V dřívějším retrospektivním sledování (v roce 1998) zjistili autoři této prospektivní studie nižší průměrné náklady na jednoho pacienta (59 000 USD). Vzhledem k tomu, že soubor v retrospektivním sledování byl velmi podobný souboru současnému, uzavírají autoři, že rozdíl není dán nižší morbiditou, ale podhodnocením, vzniklým při retrospektivní analýze. Jinými slovy, autoři doporučují pro přesné stanovení ceny poskytnuté péče metodu prospektivního sledování a upozorňují, že data získaná retrospektivní analýzou mohou být podhodnocena.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Pacienti s chronickým selháním ledvin jsou charakterizováni častější potřebou hospitalizace, sníženou očekávanou délkou života a vyšší přidruženou nemocností. Kromě toho je nutně potřeba drahá technika. Ze všech těchto důvodů je jejich léčba velmi nákladná. Současně počet pacientů stále narůstá, a proto i náklady mají stoupající trend.*

*Autoři editoriału publikovaného v roce 1998 (Int J Artif Org) odhadují roční náklady na jednoho pacienta v dialyzačním programu na částku mezi 15 000 a 80 000 USD. Sami zdůrazňují nejen vyšší těchto nákladů, ale jejich vysoký rozptyl. Kalkulaci je totiž třeba provést se započítáním celého komplexu poskytované péče, a nikoli jen „pokrytí to, co se odehrává v dialyzační místnosti“. Takováto komplexní péče má složku nejen medicínskou, ale i technickou a psychosociální. Položky, které je třeba zahrnout, autoři rozdělují do 14 skupin. Jedná se o dialyzační spotřební materiál (dialyzátory, sety a jehly), nákup a amortizaci dialyzačního přístroje, farmaceutické náklady (dialyzační roztok, dezinfekční prostředky, léky – zejména je potřeba registrovat cenu erythropoetinu, imunosupresiv, vitamínu D a dalších), náklady na laboratorní vyšetření, náklady na personál (lékaři, sestry, technici, administrativa a další), náklady na konsiliární vyšetření odborníky jiných medicínských specializací, náklady na využívání dalších pracovišť (rentgen aj.), náklady na pobyt v nemocnici za hospitalizace, celkové náklady instituce (vytápění, voda, elektřina, úklid, údržba a amortizace budovy), náklady na dopravu, sociální*

výdaje (invalidní důchody aj.), skryté výdaje způsobené například ztrátou příjmu ošetřující osoby a další různé náklady. Zjistit přesně tyto výdaje je mnohdy nemožné a nezbyvá, než použít odhad.

Předkládaná práce je ojedinělá v tom, že jde o sledování prospektivní. Získaná data jsou proto nepochybně přesnější, neboť přinejmenším doplnění metodiky o zjišťování vynaložené péče individuálně rozhovorem během každé dialýzy umožnilo zachycení i těch položek, které by při retrospektivním sledování mohly uniknout.

Retrospektivní analýzu provedli autoři na svém pracovišti již o dva roky dříve (v roce 1998) a tehdy skutečně zjistili náklady nižší. Protože spektrum pacientů i jejich komplikace byly tehdy obdobné, je vysoce pravděpodobné, že realitě se více přibližují náklady získané při prospektivním sledování a že náklady kalkulované retrospektivně jsou podhodnoceny.

Dalším podstatným zjištěním je velká variabilita mezi jednotlivými pacienty. Náklady na jednoho pacienta se pohybovaly mezi 26 000 a 236 000 USD za rok, neboli rozptyl představoval až téměř desetinásobek. Pouze tři ze 74 vyhodnocených pacientů (tj. 4 % osob) spotřebovali více než 200 000 USD a 12 pacientů (16 %) více než 100 000 USD. Dvacet pět procent osob spotřebovalo více než polovinu nákladů. Analogicky pak medián výdajů ve studii (tj. 54 000 USD) byl podstatně nižší než průměr (76 000 USD). Pokud tedy hodnotíme výdaje na léčbu pacientů se selháním ledvin, musíme vědět, že jsou silně variabilní a že průměrné číslo ve sledovaném souboru je silně závislé na složení tohoto souboru.

Povšimněme si též složení výdajů, a to ve složce hospitalizací i ve složce ambulantní dialýzy. Zatímco při hospitalizaci představovaly náklady na personál více než dvojnásobek ostatních nákladů spojených s hospitalizací, byly při ambulantní dialyzační léčbě náklady na platbu personálu jen desetinou toho, co bylo vynaloženo na dialýzu jako takovou. Pětinu nákladů (21 %) tvořily náklady na léky (erythropoetin, vitamin D, antibiotika atd.), toto zastoupení bylo stejné při hospitalizaci i při ambulantní dialyzační léčbě.

V případě hospitalizací byla průměrná cena 24 104 USD za pacienta a rok, což představuje přibližně třetinu celkových nákladů na pacienta, ačkoli průměrná hospitalizace pacienta byla jen necelých 12 dní za rok. Opět zde byla velká variabilita mezi pacienty, což lze rozpoznat i z hodnoty mediánu této položky („jen“ 13 320 USD). Maximální vynaložené náklady během hospitalizace byly dokonce 153 000 USD na pacienta za rok. To dokumentuje velkou odlišnost finančních nákladů na jednotlivé nemocné a v porovnání s celkovými náklady vysokou finanční náročnost hospitalizací oproti ambulantní péči.

Pětinu nákladů (21 %) tvořily náklady na léky (erythropoetin, vitamin D, antibiotika atd.), toto zastoupení bylo stejné při hospitalizaci i při ambulantní dialyzační léčbě.

Výsledky neumožňují srovnání s výdaji u nás, a to z mnoha důvodů. K nim patří zcela odlišné cenové relace v nákladech na dialyzátory a další spotřební materiál, v ceně léků (zejména erythropoetin, ale prakticky všechny

další), dále zcela rozdílný způsob organizace léčebné péče, rozdílná cena práce (náklady na personál) atd. Pravděpodobně shodná však bude ta skutečnost, že náklady na péči o pacienta se selháním ledvin zdaleka nejsou uniformní, naopak jsou velmi variabilní, a že malá část pacientů (do 25 %) spotřebovuje velkou část nákladů.

V dané sledované skupině 74 osob byly přítomné četné a závažné medicínské komplikace a přidružené nemoci. Vynaložené výdaje jsou tím pochopitelně silně ovlivněny. Proto nelze ze získaných výsledků predikovat náklady na léčbu nejen u nás, ale ani v USA obecně, neboť přidružená nemocnost se může v jednotlivých souborech značně lišit. Je však třeba vědět, že bez znalosti tohoto faktoru (tj. bez znalosti komorbidit) nelze jednotlivá zjištění srovnávat. Lze však konstatovat, že pro stanovení nákladů na dialyzační léčbu je zvolená metodika pravděpodobně ze všech dosud použitých nejvalidnější a že kromě stanovení průměrných vynaložených nákladů práce upozorňuje i na velmi výrazný rozdíl mezi jednotlivými pacienty. V naší republice je léčba pacientů s komplikacemi (hospitalizování) pravděpodobně rovněž výrazně dražší než léčba pacientů ambulantních. Rozpor vzniklý v důsledku skutečnosti, že dialyzační léčení je hrazeno výkonově a hospitalizace paušálem, by měl být podkladem pro jednání o vývoji úhradových mechanismů. Reálný odhad potřeb pro zajištění financování léčby pacientů se selháním ledvin je možný až na základě detailní analýzy, která u nás oficiálně není k dispozici, resp. není známa. Bylo by proto přínosné, kdyby analogická studie byla iniciována i u nás.

#### Literatura

De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann ME. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review: cost and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 6):31-41.

Hannah RG. Managed care: The american revolution in method of payment and quality of care. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:164-167.

Klefter R, Nielsen B. A hundred billion dollars a year on dialysis. How to calculate and what to compare. Editorial. *Int J Artif Org* 1998;21:319-320.

Shepp PH, Hutchison F, Counts C, Plath DW. Retrospective analysis of resource utilization costs of end stage renal disease. *J Incest Med* 2000;48:131A (abstr 708).

Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States in the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2753-2758.

### Přidružená nemocnost dialyzovaných pacientů: co to je a jak ji určit

Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PMM, Krediet R. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:478-485.

**Z**a samozřejmý cíl léčby chronického selhání ledvin dnes považujeme dosažení co nejvyšší kvality a hodnoty života léčené osoby. Tento stav je v literatuře často

popisován obtížně přeložitelným výrazem „well being“. Aby mohly být stanoveny cesty, jak kvalitu života pacientů s chronickým selháním ledvin zajistit co nejlépe, je třeba znát faktory, které ji ovlivňují nezávisle na dialyzační léčbě. Dosažené výsledky jsou pak analyzovány právě s přihlédnutím (uzpůsobením, „adjustment“) k těmto proměnným. K takovýmto jednotlivým korekcím patří například věk či hodnota reziduální funkce ledvin, hodnota hemoglobinu atd., které však zdaleka nevystihují komplexnost problému.

Je zřejmé, že např. srovnání dvou léčebných postupů (hemodialýza vs. peritoneální dialýza) či obecně jakékoli srovnání dvou souborů pacientů bude významně ovlivněno dalšími nemocemi jednotlivých pacientů. Soubor takovýchto proměnných lze shrnout do pojmu přidružená nemocnost („comorbidity“).

I když se jednoznačně uznává, že přidružená nemocnost je pro interpretaci výsledků zcela zásadní, neexistuje všeobecně akceptovaná metodika pro její stanovení. Ve studiích se nejčastěji objevuje některý z následujících tří indexů: Daviesův, Khanův či Charlsonův index komorbidit.

Práce skupiny van Manenové porovnává předpověď celkového stavu pacientů pomocí výše uvedených tří indexů spolu s dalšími čtyřmi indexy sestavenými touto pracovní skupinou.

Do studie byli zařazeni všichni pacienti ( $n = 1\,041$ ), kteří nově vstoupili do dialyzačního programu v období od ledna 1997 do listopadu 2000 v některém ze 36 center, spolupracujících v holandské prospektivní multicentrické studii o adekvátnosti dialýzy („the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis“, NECOSAD-2). Ke sledovaným parametrům při zahájení dialýzy patřily věk, pohlaví, základní onemocnění ledvin (podle klasifikace EDTA-ERA), dialyzační metoda, reziduální funkce ledvin, koncentrace albuminu v séru. Samostatně byla sledována přidružená nemocnost, definovaná přítomností či absencí „jiného onemocnění“ při zahájení dialyzačního léčení, přitom do „jiných onemocnění“ spadalo 15 přesně definovaných položek a byla hodnocena i jejich závažnost.

Z dat byly vypočítány pro každého pacienta indexy podle Daviese, Khana a Charlsona (podle originální metodiky výpočtu těchto indexů). Současně bylo při zahájení dialyzačního léčení provedeno standardizované vyšetření kvality života pomocí instrumentů SF-36 a KDQOL-SF a určeno Karnofského skóre. Výsledky těchto vyšetření byly podkladem pro určení vlastních čtyř indexů komorbidit; tyto indexy posuzovaly „celkový zdravotní stav“, jeho mentální a fyzickou komponentu a komponentu vztahující se k vlastnímu onemocnění ledvin.

Analýza výsledků byla poměrně složitá, neboť polovina pacientů představovala „modelovou“ skupinu (k sestavení nových indexů komorbidit) a druhá polovina pak skupinu „kontrolní“, která měla ověřit predikci validity sestavených indexů. Detailnější seznámení s metodikou zpracování však není v tomto kontextu potřebné,

neboť cílem rozboru je přiblížení problematiky stanovení komorbidit u dialyzovaných pacientů, nikoli metodika vývoje nových indexů.

Ve své dřívější práci potvrdili holandsští autoři, že Charlsonův, Khanův i Daviesův index mají podobnou výpočetní hodnotu pro předpověď mortality dialyzovaných pacientů. Dále určili, že přidání podrobnějších údajů (další nemoci, stupeň, resp. tíže onemocnění) nemá pro prognózu zpřesňující význam. Současná studie na tuto „mortalitní“ navazuje a zaměřuje se na aspekty kvality života a celkový stav pacienta. Ani zde nebyly mezi použitými indexy zjištěny zásadní rozdíly.

K zavedení dalších proměnných získaných z instrumentů SF-36 a KDQOL-SF byli autoři motivováni předpokladem, že tři zvolené již existující indexy se opírají o vybrané a zpracované somatické komplikace („nemoci“ v pravém slova smyslu), a vlastní „kvalitu“ života vlastně nepostihují. Naopak dotazníky SF 36 a KDQOL jsou validizované a robustní instrumenty, specificky zaměřené na určení „kvality života“ v jejích různých dimenzích. Avšak ani tyto indexy sestavené na podkladě metodik SF 36 a KDQOL nezměnily predikci získanou již dříve definovanými indexy.

Autoři tedy uzavírají, že existující indexy (Daviesův, Khanův a Charlsonův) jsou přiměřené a rovnocenně vhodné nejen pro predikci mortality dialyzovaných pacientů, ale i pro odhad kvality života a celkového stavu těchto nemocných a je vhodné zavést jejich širší aplikaci. Protože Daviesův index je metodicky nejjednodušší, je možné ho z praktického důvodu preferovat.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Ačkoli je přidružená nemocnost nepochybně zcela zásadní charakteristikou, není jednotná metoda, jak ji posuzovat a měřit. Jejím definováním se zabývalo více autorů, kteří vyvinuli tzv. indexy komorbidit. Některé indexy sčítají jednotlivé položky (zvolené „přidružené nemoci“), jiné dávají těmto položkám i určitou váhu, a tudíž rozlišují i mezi závažností jednotlivých stavů.*

*Jaké jsou základní charakteristiky uvedených tří indexů? A v čem spočívá jejich přínos? Daviesův index (publikovaný v roce 2002) byl cíleně vytvořen při prospektivním semikvantitativním sledování pacientů zabývajících peritoneální dialýzu (celkem 303 osob zařazených v letech 1990–1998, tzv. „Stoke study PD population“). Započítává se přítomnost některé ze sedmi přesně definovaných položek (malignita, ischemická choroba srdeční, nemoc periferních cév, dysfunkce levé komory, diabetes mellitus, systémová vaskulitida/nemoc poжива, jiná významná patologie – např. psychóza, jaterní cirhóza či obstrukční plicní nemoc), přitom proběhlá, avšak ukončená nemoc započítávána není. Podstatné tedy je, zda se pacient pro daný stav aktuálně léčí. Jedná se tedy o přítomnost nemoci, nikoli o stupeň její závažnosti. Autoři v komentáři k „váze“ jednotlivých faktorů poznamenávají, že tento aspekt je zahrnut již ve výběru domény.*

Podle počtu položek byli pacienti rozděleni do tří skupin (nízké riziko = ti, u nichž se žádná z položek neobjevila; střední riziko = přítomnost jedné či dvou položek; vysoké riziko = 3 a více položek). Medián přežívání byl významně rozdílný (105 měsíců ve skupině s nízkým rizikem, 42 měsíců se středním a 29 měsíců s vysokým rizikem).

Zajímavé je, že u žádného pacienta se nevyšly více než pět rizikových položek a současně detailnější kategorizace (na více než tři uvedené základní rizikové skupiny) nevedla k dalšímu zpřesnění predikce, neboli rozdělení dle rizika do tří skupin je postačující. Ani další indexy nepoužívají obvykle stratifikaci do více skupin než do tří. Navíc ve skupině s nejvyšším rizikem bývá obvykle nejmenší počet osob (ve studii Daviese to bylo jen 7 %).

Charlsonův index byl u dialyzovaných pacientů použit pro predikci mortality, morbidita a dokonce i finančních nákladů na léčbu. Původně byl vyvinut pro rozpoznání rizikových faktorů pro pooperační komplikace, uplatnil se ale i u pacientů s revmatoidní artritidou, malignitami či městnavým srdečním selháním. Originální verze má 19 položek, včetně renálního poškození (tato položka je u dialyzovaných pacientů vynechávána). Tyto položky mohou mít různou relativní váhu (například hodnotu 1 má městnavé srdeční selhání či chronická plicní nemoc; váha 2 je přiřazována položkám jako hemiplegie či diabetes s komplikacemi, HIV má relativní váhu 6). V nedávné studii Hemmelgama byla navržena modifikace specificky pro dialyzované. Spočívala zejména ve změně hodnot relativní váhy jednotlivých položek (např. váha městnavého srdečního selhání či infarktu myokardu se zvýšila). Výpočet Charlsonova indexu je vzhledem k velkému počtu položek nekomplikovanější.

Khanův index představuje určitou úpravu jiného indexu, a sice Wrightova. I zde se rozlišují tři kategorie: za nízké riziko („grade 0“) je považován věk do 70 let a současně nepřítomnost přidružené nemoci, „grade 1“ je věk mezi 70–80 lety u pacientů bez komorbidit, nebo jakýkoli věk a jedna přidružená nemoc, nebo věk pod 70 let a diabetes mellitus. Za „grade 2“ je považován věk nad 80 let nebo jakýkoli věk + 2 komorbidit, nebo jakýkoli věk a viscerální malignita. Do přidružených nemocí se přitom zahrnuje pět skupin (kardiovaskulární komplikace, malignita, hepatální léze, plicní onemocnění a diabetes mellitus). Pokud tedy pacient trpí například současně ischemickou chorobou srdeční, komorovou dysfunkcí a poškozením periferních cév, jedná se při použití Wrightova indexu jen o jednu přidruženou nemoc.

I když by se výše uvedená kritéria pro stanovení indexů mohla zdát skutku příliš schematická, a tudíž málo přesná a málo podrobná, autoři prakticky všech publikací na dané téma se shodují, že jednoduchost ve stanovení indexu je zcela nezbytná. Například dříve navržený index „End Stage Renal Disease Severity Index“ vedl v denní praxi k nespolehlivým výsledkům, neboť přílišná pracnost sváděla ke zjednodušení a vynechávání zápisu informací. Stejně tak se ukazuje, že vhodnější než přiřazování relativních vah jednotlivým kritériím je klást důraz na

samotné sestavení kritérií. Další diskutovaný parametr je věk sám o sobě. Některá kritéria ho počítají samostatně (Khanův index), jiná nikoli. Je však shoda, že zatímco pro prognózu mortality je věk podstatnou proměnnou, pro určení kvality života rozhodující není.

Termín „přidružená nemocnost“, který často používáme, má tedy svou přesnou charakteristiku, a ta by ve všech analýzách měla být definována. Mezi třemi navrženými indexy komorbidit podle prezentované práce není zásadní rozdíl, a je tedy možné zvolit kterýkoli z nich, ať již pro predikci mortality, či pro údaje o kvalitě života dialyzovaných pacientů. Očekávaná délka života dialyzovaných pacientů je podstatně kratší než u pacientů bez selhání ledvin (pacient, který začíná dialýzu ve 40 letech věku, bude pravděpodobně žít jen dalších 9,3 let; pokud je dialýza zahájena ve věku 59 let, je očekávaná doba života dokonce jen 4,3 roky). Pokud budeme přidruženou nemocnost umět dobře charakterizovat, zlepšíme tím nejen samotnou předpověď dalšího osudu pacienta, ale budeme vědět, kterým směrem zaměřit úsilí, abychom osud pacienta příznivě ovlivnili.

#### Literatura

Bodlákova B, Znojová M, Sulková S, Skibová J: Hodnocení kvality života u dialyzovaných pacientů metodou KDQOL-SF – pilotní studie. Praktický lékař 2001;81:354–356.

Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russel GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1085–1092.

Hemmelgam BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. Am J Kidney Dis 2003;42:125–132.

van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients. A comparison of different indices. Am J Kidney Dis 2002;40:82–89.

Prichard SS. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. ESRD Throughout the World. Kidney Int 2000;57(Suppl 74):S100–S103.

## Obezita u nemocných s chronickým selháním ledvin v době transplantace ledviny

Friedman AN, Maskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2003; 41: 480–487.

**P**odle Světové zdravotnické organizace je globální epidemie nadváhy a obezity posledních deseti let považována za jeden z nejzávažnějších problémů veřejného zdravotnictví. Odhaduje se, že obezita je v USA příčinou asi 300 000 úmrtí ročně a (přímé i nepřímé) náklady s ní spojené dosahují 100 miliard dolarů! Podle American Heart Association je v současnosti hlavním rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob a významným rizikovým faktorem předčasné smrti, diabetu 2. typu, cévních mozkových příhod, arteriální hypertenze, poruch lipidového metabolismu, deprese, osteoartrity i dalších onemocnění. Roz-

sah tohoto problému nebyl u nemocných s chronickými onemocněními ledvin doposud příliš podrobně studován.

Únorové číslo *American Journal of Kidney Disease* popisuje prevalenci nadváhy/obezity a trendy ve změnách tělesné hmotnosti u nemocných se selháním ledvin v době transplantace ledviny. Autoři retrospektivně analyzovali databázi United Network for Organ Sharing, která obsahuje údaje o všech provedených transplantacích ledvin ve Spojených státech od roku 1987. V období 1987–2000 zde bylo registrováno 155 730 příjemců ledvinných štěpů a 124 949 z nich splňovalo kritéria, která autoři definovali jako podmínky pro zařazení do analýzy (populace starší 18 let, první samostatná transplantace ledviny provedená před 31. prosincem 2001). Pro výpočet BMI nemělo 39 449 nemocných potřebných dostatek údajů. Soubor se skládal ze 61 % bělochů a 22 % černochů. BMI byl posuzován podle standardních kritérií (rozmezí BMI = 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> bylo považováno za nadváhu a hodnoty BMI = 30 kg/m<sup>2</sup> byly hodnoceny jako obezita). U 24 % příjemců byl příčinou selhání ledvin diabetes.

Prevalence nadváhy/obezity u nemocných v době transplantace, která byla provedena v letech 1987–2001, významným způsobem vzrostla. V roce 2001 mělo nadváhu 34 % příjemců a dalších 25 % bylo obezních. Podíl nemocných s nadváhou se v letech 2000–01 oproti období 1987–89 se zvýšil o 32 %, kdežto u obezních se tento podíl více než zdvojnásobil (+116 %). Tento nárůst byl zaznamenán bez ohledu na pohlaví a rasu. Podíl obezních mužů a obezních žen byl srovnatelný (24 vs. 26 %), ale nárůst nadváhy/obezity byl méně vyjádřen u žen (+95 %) než u mužů (+134 %). Nejvyšší nárůst obezních byl zaznamenán u nemocných vyšších věkových kategorií (50–60 let). Na druhé straně podíl nemocných s nízkým BMI se ve sledovaném období snížil o 50 %. Trend byl obdobný jako v běžné populaci. Z provedené mnohorozměrové analýzy pak vyplynulo, že nejvyšší riziko obezity mají nemocní vyššího věku, dále ženy, diabetici, černoši a příjemci, u nichž byla transplantace provedena recentněji.

## KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítka, CSc.

*O vlivu obezity na výsledky transplantací ledvin se sice dlouhodobě diskutuje, ale problém není stále uspokojivě vyřešen. Starší práce se zabývaly zejména vztahem obezity a chirurgických komplikací transplantací ledvin (Holley, 1990). Později byl diskutován vliv obezity na okamžitý rozvoj funkce štěpu a na přežívání nemocných a štěpů. V poslední době převažuje kardiovaskulární riziko obezity po transplantaci ledviny. Komentovaná práce se však nezabývá klinickými důsledky obezity, ale popisuje celkový rozsah tohoto problému. Jde o první rozsáhlou studii, která jednoznačně prokazuje vysokou prevalenci obezity u nemocných v době transplantace i její stoupající trend v posledních 15 letech. Zjištěná fakta jsou skutečně pozoruhodná zejména proto, že nárůst tělesné hmotnosti po transplantaci ledviny dále akceleruje a podle*

*některých studií není její průměrný potransplantační hmotnostní přírůstek 10 kg výjimečný (Ham, 2000).*

*S obezitou příjemců transplantovaných štěpů je spojeno několik závažných problémů. Obezita se všeobecně považuje za rizikový faktor vedoucí ke zvýšené pooperační mortalitě i pooperačních komplikací, takže první otázkou je, zda jsou chirurgické komplikace častější? Na základě zkušeností z jiných chirurgických výkonů se původně předpokládalo, že tomu tak musí být, a práce to potvrzují. Chirurgické a infekční komplikace u 40 nemocných s BMI 30 byly častější, nicméně bez rozdílu v technických selbáních štěpů. Howard (2002) analýzou deseti let zjistil, že obezní nemocní měli častěji povrchové (4 % vs. 14 %,  $p < 0,001$ ) deiscence; při mnohorozměrné analýze byl BMI nezávislým rizikovým faktorem (Johnson, 2002).*

*Většina starších monocentrických studií, s výjimkou práce autorů Meriona a Provina, uvádí, že obezní příjemci mají snížené přežívání štěpů. Ani recentnější práce tento problém úplně neobjasnily. Například z analýzy jednonobo centra ( $n = 405$ ) vyplývá, že BMI > 25 byl nezávislým rizikovým faktorem pro snížení přežívání nemocných i štěpů (relativní riziko 2,0), a i nadváha má negativní vliv na dlouhodobé výsledky transplantací ledviny (Meier-Kriesche, 1999). Tyto výsledky jsou v rozporu s dalšími pracemi. Pětileté přežívání kadaverózních štěpů i přežívání ledvin odebraných ze žijících dárců bylo ve skupině nemocných s BMI < 25, 25–30 i BMI > 30 srovnatelné (Howard, 2002). Rovněž z další retrospektivní monocentrické studie ( $n = 493$ ) vyplynulo, že jednoroční i pětileté přežívání štěpů bylo v obou skupinách srovnatelné (Johnson, 2002). Zajímavé je proto porovnání výsledků transplantací 56 párových ledvin, z nichž jedna byla transplantována příjemci obeznímu (prům. BMI 33,3 kg/m<sup>2</sup>) a druhá neobeznímu (prům. BMI 24,6 kg/m<sup>2</sup>), protože příjemci se v ostatních faktorech statisticky nelišili. Obě skupiny měly srovnatelnou incidenci opožděné funkce štěpu i incidenci akutních rejekcí. Obezní příjemci měli sice horší renální funkci, rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Jednoroční přežívání štěpů bylo sice srovnatelné (92,9 % v obou skupinách), nicméně dlouhodobé přežívání štěpů obezních příjemců vykazovalo trend k horším hodnotám (64,3 % vs. 89,3 %,  $p = 0,04$ ) (Yamamoto, 2002). V tomto kontextu je ojedinělá analýza rozsáhlé skupiny nemocných po transplantaci ledviny ( $n = 51\,927$ ), ve které autoři zjistili, že riziko ztráty štěpu stoupá se stoupajícím BMI. U nemocných s BMI 26–28 bylo relativní riziko ztráty štěpu o 7 % vyšší než u referenční skupiny nemocných (BMI 24–26). Se zvyšujícími se hodnotami BMI toto riziko dále stoupalo, takže u příjemců s BMI > 36 bylo riziko selbání štěpu o 38 % vyšší než v referenční skupině (Meier-Kriesche U. et al.: Transplantation 2002; 73: 70–74). Z uvedených dat se skutečně zdá, že obezita je spojená se zhoršením přežívání štěpů.*

*Obezita je v běžné populaci známým rizikovým faktorem hypertenze, dyslipidémie, obesity-related glomerulopatie, které jsou ve vzájemném vztahu. Koreluje spíše dis-*

tribuce tuku než absolutní množství tukové hmoty, tedy tzv. abdominální typ obezity, kdežto „dolní“ typ obezity nikoli. Z údajů získaných po transplantaci srdce vyplývá, že obézní příjemci s „novým“ srdcem mají horší přežívání než příjemci s nízkým BMI (Grady, 1999). Nemocní s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> měli po transplantaci srdce asi dvakrát vyšší mortalitu než ti s normálním BMI nebo nadváhou (rovněž časná mortalita byla vyšší) (Lietz, 2001).

V prvním roce po transplantaci ledviny nárůst tělesné hmotnosti dále akceleruje a podle některých studií činí průměrný hmotnostní přírůstek až 10 kg (van den Ham et al. 2000). Nepochybně hlavním faktorem, alespoň v časném potransplantačním období, je podávání kortikoidů. Z farmakokinetických studií vyplývá, že u žen a černochů je nižší clearance metylprednisolonu, takže jsou vystaveni vyšší expozici kortikoidů (Hricik D. et al. 2001).

Zcela zásadní roli při obezitě hrají kortikosteroidy, zejména v prvních měsících po transplantaci.

Proto za zcela zásadní otázku lze považovat, jaké jsou u nemocných po transplantaci ledviny možnosti redukce tělesné hmotnosti. Dietními opatřeními lze u nemocných po transplantaci ledviny dosáhnout významného snížení tělesné hmotnosti. Ve skupině 23 nemocných s BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> léčených trojkombinací CsA, prednisonu a azathioprinu vedla šestiměsíční dieta se středním omezením energetického příjmu (definována American Heart Association) a dietní instruktáž ke snížení tělesné hmotnosti o 3,2 kg (Lopez IM et al. 1999), a k zanechání kouření. Tato studie dobře dokládá, že dietní omezení a fyzická aktivita by měly být přijaty jako rutinní opatření u této skupiny s nadváhou a vysokým výskytem CVD.

V poslední době se rozšířily i možnosti farmakologické léčby obezity orlistatem (Xenical®), lokálním inhibitorem střevní lipázy snižujícím absorpci tuků. Orlistat však významným způsobem ovlivňuje absorpci v tuku rozpustných látek včetně cyklosporinu A. Proto nelze léčbu orlistatem doporučit vyjma ojedinělých případů s velmi pečlivou monitorací hladin a úpravy dávky (Evans, 2003, Errasti 2002, Barbaro, 2002). O účincích sibutraminu (Meridia®) u nemocných po transplantaci ledviny nebyly doposud publikovány žádné práce. Je však metabolizován izoenzymem CYP3A4, takže interakci s kalcineurinovými inhibitory lze předpokládat. Chirurgická léčba morbidní obezity gastroplastikou je u nemocných po transplantaci ledvin popisována zcela výjimečně a je indikována jenom u morbidně nemocných příjemců (Rex III. et al. 2003).

V současnosti je nadváha a obezita nemocných s chronickými onemocněními ledvin větším problémem než malnutrice, která byla dlouhodobě v centru pozornosti nefrologů. Proto je nezbytné přehodnotit tradiční pohled na otázky výživy nemocných se selháním ledvin a iniciovat příslušné terapeutické intervence k problematice, aby zvládli tuto výzvu.

#### Literatura:

Howard RJ, et al. Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. Transplantation 2002; 73:53–55.

Meier-Kriesche HU, et al. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999; 68: 1294-1297

Meier-Kriesche HU, et al. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. Transplantation 2002; 73: 70-74

Hricik D. Weight gain after kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2001; 59: 409-410

van den Ham EC, et al. Posttransplantation weight gain is predominantly due to an increase in body fat mass. Transplantation 2000; 70: 241-243

Rex III, Hull D, Trowbridge PE. Gastroplasty for morbid obesity after cardiac and renal transplantation. Obesity Surgery 2003;1:439-442.

Yamamoto S, Hanley E, Hahn AB, et al. The impact of obesity in renal transplantation: an analysis of paired cadaver kidneys. Clin Transpl 2002; 16: 252-256.

## Profylaxe a léčba chřipkového onemocnění po transplantacích orgánů

Vilchez RA, Fung J, Kusne S. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients. Transplant Infectious Disease 2002;4:177-182.

V přehledovém článku se R. A. Vilchez z pittsburského Transplantačního institutu T. Starzla zabývá tématem, o němž transplantologové příliš často nediskutují (jak vyplývá z omezeného množství publikovaných prací), ale které má značný praktický význam – chřipkovým onemocněním po transplantaci ledviny.

Chřipkovou infekci vyvolává RNA virus, který je taxonomicky klasifikován jako orthomyxovirus. Známe jsou jeho tři hlavní typy A, B a C (typ A má mnoho dalších podtypů). Chřipková infekce je akutním respiračním onemocněním, charakterizovaným horečkou, kašlem, rinitidou, faringitidou a bolestmi hlavy a svalů. U starších osob nebo u nemocných postižených různými chronickými chorobami může být její průběh komplikován a následky komplikací mohou být fatální. U nemocných po transplantacích orgánů, kteří jsou vystaveni intenzivní imunosupresi, může být chřipka závažným klinickým problémem.

Za nejdůležitější rizikový faktor vzniku chřipkové infekce je považována nedostatečná koncentrace sérových protilátek inhibujících hemagglutinin (HI). Přesto, že mezi jejich sérovou koncentrací a vznikem onemocnění neexistuje exaktní korelace, předpokládá se, že titr vyšší než 40 : 1 představuje ochranu proti této infekci. Naopak nemocní s titrem nižším než 40 : 1 jsou vystaveni zvýšenému riziku chřipkové infekce (Betts, 1993). Imunitní reakce proti chřipkové infekci je velmi komplexní a zahrnuje lokální i systémové buněčné a humorální imunitní mechanismy. Vzhledem k tomu, že imunosupresivní léčba ovlivňuje jak buněčnou, tak i protilátkovou imunitu, nejsou nemocní po orgánových transplantacích proti chřipkové infekci dostatečně „chráněni“. Jinak řečeno, nejsou schopni na antigenní podnět reagovat dostatečnou protilátkovou odpovědí. Ze studie, ve které byly

porovnány výsledky očkování u nemocných po transplantaci orgánů se zdravými dobrovolníky, vyplynulo, že po první dávce trivalentní chřipkové vakcíny se titr protilátek zvýšil u 25–53 % transplantovaných a titru více než 40 : 1 dosáhlo jenom 16–26 % očkovaných. Druhá dávka vakcíny již k dalšímu zvýšení titru protilátek nevedla (Blumberg, 1996).

Podle údajů z pittsburského Transplantačního centra byla za období 1990–2000 chřipková infekce potvrzena u 4,3 případů/1000 nemocných s transplantovanou ledvinou. Medián vzniku infekce činil 38,6 měsíců po transplantaci (2–87 měsíců). U nemocných po orgánových transplantacích bývá incidence chřipkových, ale i jiných respiračních virových infekcí podhodnocena, protože ve většině studií byly protilátky detekovány málo citlivými komplement-fixačními metodami. S virovou kultivací je srovnatelná jenom reverzní PCR, která však není komerčně dostupná.

Infekce chřipkovými viry se objevují zejména v zimních měsících jako komunitně rozšířené onemocnění. U nemocných po orgánových transplantacích byl popsán i jejich nosokomiální přenos (Malvaud, 2001). Nejvíce informací o chřipkových infekcích bylo publikováno u nemocných po transplantaci ledviny. Ljungman popsal sedm případů chřipky A u dospělých (jenom jeden z nich byl očkován) a pět u dětí. U jednoho pacienta byl průběh onemocnění komplikován virovou pneumonií a u dalšího bronchitidou, ostatní byli bez komplikací. V recentní studii chřipky A, B dospělých po transplantaci ledviny, byl průběh v 83 % komplikován virovou pneumonií (u žádného z postižených nebyla prokázána sekundární bakteriální pneumonie). Nejčastější komplikací chřipkové infekce u dětí s transplantovanou ledvinou byla generalizovaná infekce centrálního nervového systému (80 %) a virová pneumonie (60 %) s 20 % mortalitou (Mauch, 1994). Někteří autoři dávají do souvislosti chřipkovou infekci s akutní rejkou, která se rozvinula v průběhu nebo po chřipkové infekci.

V posledních letech byla velká pozornost věnována protichřipkové vakcinaci. Jejím cílem je stimulace tvorby lokálních i systémových protilátek. Účinnost imunizace inaktivovanou chřipkovou vakcínou v běžné populaci byla prokázána v mnoha klinických studiích, které potvrdily snížení výskytu těžkých komplikací. U nemocných po orgánových transplantacích nejsou výsledky vakcinace tak jednoznačné, protože při imunosupresi nemusí inaktivovaná chřipková vakcína stimulovat vznik dostatečné protilátkové odpovědi (Fraud 1999). Popsán byl například případ očkovaného nemocného po transplantaci jater, který onemocněl těžkou myositidou (Vilchez, 2002). U nemocných po orgánových transplantacích nebyly doposud publikovány práce o použití vakcíny obsahující živý oslabený virus. U této subpopulace nemocných se musí zhodnotit zejména její bezpečnost, protože existují důvodné obavy, že u imunosuprimovaných nemocných by mohla způsobit závažné komplikace. Proto jsou zvažovány i jiné způsoby profylaxe chřipkových infekcí, zejména antivirová chemoprophylaxe. V současnosti

jsou k dispozici dvě skupiny antivirových látek: jednak inhibitory M<sub>2</sub>-matrixových proteinů a jednak inhibitory neuraminidázy. Z inhibitorů M<sub>2</sub>-matrixových proteinů autor zmiňuje **amantadin** a **rimantadin**, které mají podobný mechanismus účinku, ale jsou účinné jenom proti viru chřipky A. Jejich účinnost v běžné populaci je asi u 75–90 % očkovaných jedinců. S inaktivovanými chřipkovými vakcínami působí aditivně. Údaje o účinnosti inhibitorů M<sub>2</sub>-matrixových proteinů u nemocných po orgánových transplantacích jsou velmi sporé. Jinou skupinu protichřipkových antivirotik představují inhibitory neuraminidáz – **zanamivir** a **oseltamivir**, které účinkují proti chřipkovým virům A i B. Účinnost těchto látek nebyla u nemocných po orgánových transplantacích doposud podrobněji popsána. Závěrem autor upozorňuje, že při léčbě těmito látkami je nutné počítat se vznikem rezistence (rovněž u nemocných nejsou k dispozici dostatečné údaje).

## KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítka, CSc.

*Chřipka (influenza) je akutním sezónním respiračním onemocněním, které se téměř každoročně vyskytuje komunitně nebo v rozsáhlých epidemiích. Vyvolávají ho chřipkové viry (velikosti cca 100 nm) A a B (virus C byl izolován u prasat a v Evropě je jeho klinický význam zanedbatelný). Virová kapsida je obklopená membránou, obsahující dvě biologicky odlišné aktivní molekuly: hemagglutinin a neuraminidázu. Doposud byly popsány tři hlavní podtypy hemagglutininů (H1, H2 a H3) a dva typy neuraminidázy (N1 a N2). Glykoproteinová obálka viru chřipky A se periodicky mění. Virus chřipky B je antigenně méně proměnlivý.*

*O aktuálním výskytu akutních respiračních infekcí včetně chřipkových onemocnění v běžné populaci se lze informovat na [www.szu.cz](http://www.szu.cz). I když o incidenci chřipkových infekcí u nemocných po transplantaci ledviny existuje jenom málo přesných údajů, není důvod se domnívat, že bude nižší než v běžné populaci. U imunosuprimovaných nemocných se rovněž předpokládá těžší průběh onemocnění a vyšší výskyt závažných komplikací, které mohou končit fatálně. Např. ve skupině 54 nemocných léčených ATG byla chřipková infekce potvrzena ve dvou případech (Brando, 1983). V jedné z nečetných prací popisujících průběh chřipkové infekce B u 12 dětí po orgánových transplantacích (5 z nich po transplantaci ledviny) se uvádí, že téměř 50 % případů mělo neurologické komplikace, dvě děti musely být na umělé plicní ventilaci a jedno dítě nakonec chřipkové infekci podlehl (Mauch, 1994).*

*Klinické příznaky chřipkového onemocnění jsou dostatečně známé a není nutné je popisovat. Nejčastějším projevem chřipky bývají myalgie, i když pravá myositida je vzácná. Z komplikací je nejzávažnější primární chřipková pneumonie, která je častější u rizikových populací, včetně nemocných léčených imunosupresí, a diabetiků. Hořčka a kašel spolu s dalšími příznaky mají při epidemickém výskytu chřipky 79% prediktivní hodnotu*

pro diagnózu chřipky (Doller, 2000). U sporadicky se vyskytujících případů nelze z klinických příznaků chřipku od ostatních akutních respiračních infekcí odlišit. K tomu je nezbytná laboratorní detekce viru z nasofaryngeálního výtěru, nebo ze sputa.

Základním pravidlem prevence jakéhokoli infekčního onemocnění je omezení styku rizikových a potenciálně infikovaných jedinců. Hlavní metodou profylaxe onemocnění zůstává vakcinace. Periodické proměny antigenů chřipkového viru si však vynucují každoroční úpravy složení očkovací látky. Její výroba trvá přibližně 9 měsíců, proto musí být její složení odvozeno z epidemiologické situace předchozího roku. V některých letech není shoda antigenního složení vakcíny se skutečně se vyskytujícím virem příliš velká, a tedy i její účinnost je nevalná. Protichřipková vakcína je bezpečná a jenom zřídka vyvolává systémové reakce. Její bezpečnost byla potvrzena i u nemocných po transplantaci ledviny. S vakcinací není spojen zvýšený výskyt akutních rejekcí (Grekas, 1993).

Podíl transplantovaných nemocných, kteří na vakcinaci odpoví „ochranným“ titrem protilátek, je nižší, než je tomu v běžné populaci. Autoři jedné z recentních studií např. uvádějí, že titr protilátek proti chřipce A vytvořilo jenom 46,2 % transplantovaných nemocných a 69 % osob kontrolní skupiny, kterou tvořili jejich zdraví rodinní příslušníci. Zvýšený titr protilátek proti chřipkovému viru B pak vytvořilo 20,5 % transplantovaných a 44,8 % kontrolních subjektů. Přes tyto rozdíly byla incidence chřipkového onemocnění v obou skupinách srovnatelná (Sanchez-Fructoso, 2000). Počet nemocných v uvedených studiích byl malý, proto se nepodařilo přesněji charakterizovat nemocné, kteří vyvinou dostatečný titr protilátek, a kteří ne.

Jenom ojedinělé práce se zabývají otázkou účinnosti protichřipkové vakcinace při odlišných imunosupresivních režimech. Podle jedné ze starších studií nemocní léčení azathioprinem odpověděli na vakcinaci méně často než pacienti léčení cyklosporinem A (Versluis 1986). V jiné práci se uvádí, že nemocní léčení mykofenolát mofetilem vyvinuli po vakcinaci nižší titr protilátek než ti, kteří byli léčení azathioprinem (obě skupiny dostávaly současně cyklosporin A) (Ishida 2002).

Očkování by měli být i zdravotníci pracovníci transplantčních center i další osoby, které jsou s nemocnými v častém kontaktu. V nemocnicích, ve kterých byli tyto pracovníci proti chřipce očkováni, byla mortalita hospitalizovaných nemocných (nešlo o nemocné po transplantacích) významně nižší než v těch, kde se tak nestalo (Park, 1996).

Podle doporučení American Society of Transplantation by měli být nemocní po transplantaci ledviny každoročně (v měsících říjnu a listopadu) proti chřipce očkováni. Evropská doporučení chřipkovou infekci vůbec nezmiňují.

Nutno zdůraznit, že protichřipková vakcinace běžné populace ani populace nemocných po transplantacích orgánů nemůže zabránit vzniku, ani snížit výskyt akutních sezónních respiračních infekcí. Velká část z nich (i když jsou diagnostikovány jako „chřipková onemocnění“) není vyvolána „pravými“ chřipkovými viry A, B. Význam vakcinace rizikových skupin nemocných spočívá ve snížení incidence těžkých chřipkových komplikací (pneumonie, myositidy, encefalitidy, myelitidy, myokarditidy, perikarditidy), které mohou mít fatální průběh.

Nemocní, kteří očkováni nebyli, a pacienti, kteří jsou intenzivně imunosuprimováni (u nichž nelze předpokládat, že vyvinou dostatečný titr protilátek), mohou být profylakticky léčeni antivirovými látkami (amantadin, rimantidin, zanamivir, oseltamivir), které však vakcinaci nenahrazují. Pokud jsou podávány v prvních 48 hodinách od vzniku symptomů, mohou zmírnit tíži vzniklého onemocnění (Boivin, 2000). Účinnost těchto látek v prevenci závažných chřipkových komplikací nebyla prokázána. Z vakcín je u nás dostupná subjednotková vakcína Influvac inj. (Solvay Pharmaceuticals) a vakcíny obsahující štěpený inaktivovaný virus Vaxigrip inj. (Aventis Pasteur, Francie), Fluarix (GlaxoSmithKline) a Begrivax (Chiron Behring). Vybraným skupinám nemocných včetně nemocných po transplantaci ledviny jsou poskytovány bezplatně (Vyhláška MZ ČR č.439/2000). Z antivirových látek je k dispozici amantadin, pod firemním názvem Viregyt-K (Egis), a zanamivir, pod firemním názvem Relenza (Glaxo).

Zcela jinou kapitolu představují otázky vztahu chřipkové infekce a akutní rejekce. Někteří autoři spekulují o tom, že cytokiny, chemokiny a růstové faktory, které jsou v důsledku této infekce produkovány, se mohou doposud blíže nepopsaným způsobem podílet na spuštění rejekce. Důkazy o tom však zatím podány nebyly.

Teprve rozsáhlejší kontrolované klinické studie u nemocných po transplantacích orgánů mohou poskytnout přesnější údaje o skutečné incidenci chřipkového onemocnění nebo o četnosti závažných komplikací chřipky. Měly by rovněž přesněji odpovědět na otázky účinnosti vakcinace a léčby antivirovými preparáty. Z doposud publikovaných prací to učinit nelze.

#### Literatura

- Malavaud S. et al. Nosocomial outbreak of influenza virus A (H3N2) infection in a solid organ transplant department. *Transplantation* 2001; 72:535-537.
- Rubin RH. Influenza and the transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2002; 4:175-176.
- Recommendation for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Nephrology* 2000; 11(Suppl 15):S47.
- Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 4):3-67