

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník V Číslo 5

Listopad 2007

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. J. Štěrbová

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 © 2007

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.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Je možné zpomalit progresi renální insuficience léky inhibujícími renální fibrózu?* 66
- *Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí prediktorem progresu* 67
- *Rozlišit různé typy glomerulopatií by mohlo být v budoucnu možné i bez renální biopsie* 68
- *Nové poznatky o nefrogenní systémové fibróze* 69
- *Akutní renální selhání vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin* 70
- *Akutní poškození ledvin: změna nomenklatury, definic a epidemiologie* 72
- *Referenční hodnoty odbadnuté glomerulární filtrace v závislosti na věku a pohlaví* 73
- *Riziko výskytu karcinomu u nemocných s membranózní glomerulopatií* 73
- *Představují přímé reninové inhibitory začátek nové éry?* 75
- *Mají opakované protokolární biopsie smysl v éře moderní imunosuprese?* 76
- *Monitorace léčby mykofenolát mofetilem* 77
- *Testové otázky* 79



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantční společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantční
Společnost
www.transplant.cz

Je možné zpomalit progresi renální insuficience léky inhibujícími renální fibrózu?

Cho ME, Smith DC, Branton MH, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:906–913.

Prognóza pacientů s různými typy glomerulopatií je určována především rozsahem intersticiální fibrózy. Současné terapeutické postupy včetně podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II zpomalují progresi chronické renální insuficience, ale nezastavují ji.

Progresi plicní fibrózy a jaterní cirhózy příznivě ovlivnil pirfenidon podávaný per os (Azuma et al., 2005; Armendariz-Borunda et al., 2006). Léčba pirfenidonom je dobře tolerována, k nežádoucím účinkům patří dyspepsie, ospalost a fotosenzitivita. Mechanismus účinku pirfenidonu není zcela jasný, ale pravděpodobně jde o kombinaci snížené produkce hlavního profibrogenního cytokinu TGFβ, interference s účinkem TGFβ a interakce s reaktivními formami kyslíku (Cain et al., 1998). Pirfenidon snížil rozsah fibrózy a omezil ztrátu glomerulární filtrace u různých experimentálních nefropatií, např. 5/6 nefrektomie (Shimizu et al., 1997).

Do otevřené pilotní studie bylo v jednom centru zařazeno celkem 21 dospělých pacientů (starších 18 let) s biopsicky prokázanou fokálně segmentální glomerulosklerózou (FSGS – u 15 pacientů idiopatickou, u dvou kolabující a v jednom případě sekundární u srpkovité anémie) s měsíční ztrátou glomerulární filtrace > 0,35 ml/min/1,73 m² během šesti měsíců před zařazením do studie, kteří nesměli být léčeni v posledních dvou měsících žádnými imunosupresivy včetně kortikosteroidů a v posledních šesti měsících cyklosporinem, ale byli léčeni inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Pacienti museli mít dobrou kontrolu krevního tlaku (< 130/80 mm Hg při > 75 % měření). Do studie nemohli být mj. zařazeni pacienti po infarktu myokardu či s peptickým vředem v posledních šesti měsících a pacienti se závažnějším jaterním onemocněním. Studie trvala 12 měsíců, s možností prodloužení o dalších 24–48 měsíců u vybraných pacientů, u nichž došlo k alespoň 25% poklesu rychlosti ztráty glomerulární filtrace při podávání pirfenidonu. Pirfenidon byl podáván v dávce třikrát denně 400 mg, která byla během dvou týdnů zvýšena při dobré toleranci pirfenidonu na třikrát 800 mg. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě vzorce ze studie MDRD s pěti proměnnými (rasa, věk, pohlaví, sérová koncentrace urey a kreatininu). Změny glomerulární filtrace byly hodnoceny jako poměr mezi rychlostí poklesu glomerulární filtrace v době podávání pirfenidonu a rychlostí poklesu glomerulární filtrace v bazálním období (půl roku před zahájením léčby pirfenidonem).

Z 21 zařazených pacientů léčbu časně (do 4 týdnů) ukončili tři pacienti (kolorektální karcinom, výrazný sedativní účinek pirfenidonu, non-compliance). Hodnoceno bylo tedy jen zbývajících 18 pacientů (11 mužů a 7 žen, 8 pacientů bylo afrického, 8 evropského a 2 asijského původu), kteří byli léčeni po střední dobu 13 měsíců. Roční léčbu ukončilo 11 pacientů, u zbývajících sedmi byl pirfenidon vysazen pro nežádoucí účinky (fotodermatitida vs. poléková hepatitida) nebo pro neúčinnost. Průměrná vstupní glomerulární filtrace byla 26 ± 9,4 ml/min/1,73 m², střední bazální proteinurie byla 2,8 g/24 hodin. Všichni pacienti byli léčeni blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II s výjimkou dvou, kteří je netolerovali (angioedém, hypotenze).

Střední pokles glomerulární filtrace během bazálního období byl –0,61 ml/min/1,73 m², během podávání pirfenidonu byl střední pokles glomerulární filtrace –0,45 ml/min/1,73 m². U 13 pacientů došlo během léčby pirfenidonom ke zpomalení progresu renální insuficience, u tří pacientů se během léčby pirfenidonom rychlost progresu renální insuficience zvýšila, u dvou pacientů nebyla rychlost ztráty glomerulární filtrace pirfenidonom ovlivněna. Léčba byla prodloužena u devíti pacientů, u čtyř pacientů dokonce o více než 24 měsíců. U pacientů, u nichž byla léčba prodloužena, došlo během prvního roku léčby pirfenidonom k poklesu rychlosti ztráty glomerulární filtrace z –0,48 na –0,17 ml/min/1,73 m², během prodloužené léčby pirfenidonom se však rychlost ztráty glomerulární filtrace vrátila u těchto pacientů k původním hodnotám. Pirfenidon neměl žádný vliv na proteinurii.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Renální fibróza, kombinace glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, se vyskytuje v terminální fázi všech progresivních chronických nefropatií. V patogenezi renální fibrózy hraje roli zvýšená produkce extracelulární matrix, její snížená degradace, transdiferenciace tubulárních epitelových buněk na mesenchymální buňky, infiltrace renálního intersticia monocyty a lymfocyty aj. Klíčovou roli ve většině těchto procesů hraje TGFβ. V experimentálních studiích je možno blokovat účinek TGFβ protilátkami proti TGFβ, protismyslnými oligonukleotidy nebo přirozenými inhibitory TGFβ, jako jsou relaxin či decorin. Hlavní výhodou pirfenidonu (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridon) je možnost jeho perorálního podávání. I když byly antifibrogenní účinky pirfenidonu prokázány v několika experimentálních modelech (např. plicní fibróza, peritoneální skleróza, srdeční fibróza) i pilotních klinických studiích (plicní fibróza, jaterní fibróza či neurofibromatóza), není jejich mechanismus zcela jasný. Pirfenidon snižuje produkci TGFβ a jeho působení na extracelulární matrix, inhibuje účinky TNFα, působí jako lapač reaktivních forem kyslíku, inhibuje syntézu kolagenu, proliferaci fibroblastů a infiltraci tkání makrofágy (Shibab, 2007). Expres TGFβ byla např. v modelu experimentální plicní fibrózy snížena pirfenidonom o 80 % (Iyer et al., 1999).

Komentovaná studie ukazuje, že pirfenidon může mít příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience i u některých pacientů s pokročilou fokálně segmentální glomerulosklerózou. Pirfenidon v komentované studii na rozdíl např. od inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II neovlivnil proteinurii, neovlivňuje tedy pravděpodobně významným způsobem glomerulární hemodynamiku. U pacientů, jimž byl pirfenidon podáván déle než rok, docházelo k oslabení až vymizení jeho renoprotektivního účinku, což může být způsobeno např. akcelerací ztráty renální funkce při progresi renální insuficience či menší účinnosti pirfenidonu u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (omezená reverzibilita pokročilých změn).

Komentovaná studie je pouze malou pilotní nekontrolovanou studií, jejíž relativně slibné výsledky bude nutno potvrdit rozsáhlejší randomizovanou kontrolovanou studií. Studie se zaměřila na malý počet nemocných s pokročilou renální insuficiencí u fokálně segmentální glomerulosklerózy různé etiologie. Její výsledky tedy jistě nelze generalizovat pro všechny chronické nefropatie a dokonce ani pro všechny pacienty s fokálně segmentální glomerulosklerózou. Nedostatkem také je, že u pacientů nebyly prováděny opakované biopsie, nelze tedy posoudit, zda opravdu došlo k zastavení progresu či dokonce regresi intersticiální fibrózy a glomerulosklerózy. Zajímavé by bylo jistě sledovat, zda došlo při terapii pirfenidonom ke snížení exprese TGFβ v renální tkáni. V současné době probíhá randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze II hodnotící bezpečnost a účinnost pirfenido-

nu u pacientů s diabetickou nefropatií. Výsledky této studie by mohly výrazně zpřesnit naše představy o možném účinku pirfenidonu u chronických nefropatií.

I když jsou tedy pokusy o přímé ovlivnění renální fibrózy snížením produkce TGF β teprve v začátcích, představují nadějný doplněk ke stávající terapii inhibitory ACE nebo antatonisty angiotensinu, které progresi chronické renální insuficience zpomalují, nedokáží ji však zcela zastavit či dosáhnout její regrese.

Literatura

Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut* 2006;55:1663–1665.

Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.

Cain WC, Stuart RW, Lefkowitz DL, et al. Inhibition of tumor necrosis factor and subsequent endotoxin shock by pirfenidone. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:685–695.

Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:367–373.

Shibab FS. Do we have a pill for renal fibrosis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:876–878.

Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, et al. Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S239–S243.

Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí prediktorem progresse

Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney diseases: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2601–2608.

Poruchy kalciumfosfátového metabolismu ovlivňují u pacientů s chronickým onemocněním ledvin jejich kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, ale event. vliv porušeného kalciumfosfátového metabolismu na progresi chronické renální insuficience zůstává nejistý. Rizikovými faktory progresse by mohly být hyperfosfatémie, hyperparatyreóza, snížená koncentrace kalcitriolu a event. i zvýšené koncentrace nedávno popsáného fosfaturického hormonu FGF23 (Liu et al., 2007).

V experimentálních modelech u potkanů byl prokázán příznivý vliv restrikce fosfátů a podávání vitaminu D na progresi chronického renálního onemocnění, význam koncentrací PTH pro progresi zůstává nejistý, i když nedávno publikovaná studie ukázala příznivý vliv podávání kalcimimetik na progresi chronické renální insuficience (Ogata et al., 2003).

V komentované studii sledovali autoři parametry kalciumfosfátového metabolismu u 227 bělochů ve věku 18–65 let s nedialytickým chronickým onemocněním ledvin z Německa, Rakouska a jižních Tyrol. Pacienti měli stabilní renální funkci v posledních třech měsících před zařazením do studie, nedostávali imunosupresiva, rybí olej ani erythropoetin, nebyli po transplantaci ledvin, neměli nefrotickou proteinurii ($> 3,5$ g/den), diabetes, ani malignitu či onemocnění jater, tyreoidy ani celkové infekční onemocnění. Ve stadiu 1 chronického onemocnění ledvin (s kalkulovanou glomerulární filtrací > 90 ml/min/1,73 m²) bylo 31,7 % z nich, 21,6 % bylo ve stadiu 2 (s kalkulovanou glomerulární filtrací 60–89 ml/min/1,73 m²), 27,8 % ve stadiu 3 (s kalkulovanou glomerulární filtrací 30–59 ml/min/1,73 m²) a 18,9 % ve stadiu 4 a 5 (s kalkulovanou glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m²). Hypertenzi mělo 79 % pacientů, 54 % užívala inhibitory ACE

a 16 % blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Pacienti byli sledováni do zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoje terminálního selhání ledvin vyžadujícího zahájení dialyzační léčby (složený cílový renální parametr). Střední doba sledování byla 53 měsíců, 65 sledovaných pacientů vyvinulo během sledování cílový renální parametr (zdvojnásobení sérového kreatininu a/nebo selhání ledvin vyžadující dialýzu). Tito pacienti byli významně starší a měli vstupně vyšší proteinurii a nižší glomerulární filtraci (měřenou pomocí clearance iohexolu).

Pacienti s vyššími stadii chronického onemocnění ledvin měli vyšší kalciumfosfátový součin, sérový parathormon a koncentraci intaktního i c-terminálního úseku FGF23 pomocí ELISA. Koncentrace sérového intaktního, resp. c-terminálního FGF23 byla u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1 $1-29 \pm 28$ pg/ml, resp. 57 ± 43 rU/ml, ve stadiu 2 $2-40 \pm 37$ pg/ml, resp. 81 ± 52 rU/ml, ve stadiu 3 $3-43 \pm 26$ pg/ml, resp. 187 ± 194 rU/ml, a ve stadiu 4–5 $7-77$ pg/ml, resp. 456 ± 475 rU/ml.

Pomocí Coxovy regresní analýzy bylo možno prokázat, že na přežití bez progresse onemocnění (bez dosažení cílového renálního parametru) měla vliv glomerulární filtrace, sérová koncentrace intaktního a c-terminálního FGF23, sérová koncentrace fosfátů a PTH a kalciumfosfátový součin. V mnohorozměrové analýze byly nezávislými prediktory progresse pouze vstupní glomerulární filtrace a c-terminální a intaktní FGF23. Pacienti se sérovými koncentracemi c-terminálního a intaktního FGF23 vyššími než medián měli signifikantně horší renální prognózu než pacienti se sérovými koncentracemi c-terminálního a intaktního FGF23 nižšími než medián (46,9 vs. 72,5 měsíce, resp. 54,6 vs. 69,8 měsíce).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Výsledky komentované studie ukazují, že FGF23 by mohl být nezávislým rizikovým faktorem progresse renální insuficience u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V této studii byl FGF23 jediným nezávislým rizikovým faktorem progresse renální insuficience z markerů kostního metabolismu. Vzhledem k tomu, že nezávislými prediktory progresse byly jak koncentrace c-terminálního, tak intaktního FGF23, není možno vysvětlit vztah mezi glomerulární filtrací a sérovými koncentracemi FGF23 jen jako důsledek zhoršené metabolické clearance FGF23 v selhávajících ledvinách (kumulace c-terminálního FGF23) a lze předpokládat, že by intaktní FGF23 mohl mít v progresi chronické renální insuficience patogenetickou roli.

Sérové koncentrace FGF23 stoupají u pacientů s chronickou renální insuficiencí zřejmě v důsledku retence fosfátů a hyperfosfatémie. V komentované studii stoupala sérová koncentrace FGF23 s progresí renální insuficience. FGF23 je nejvýznamnějším cirkulujícím „fosfatoninem“. Na úrovni ledvin zvyšuje fosfaturii a inhibuje 1 α -hydroxylázu a tvorbu kalcitriolu. Vzhledem k tomu, že vzestup sérových koncentrací FGF23 v experimentu (Nagano et al., 2006) i klinice (Gutierrez et al., 2005) předchází u chronické renální insuficience poklesu sérových koncentrací kalcitriolu a dokonce snad i vzestupu sérových fosfátů, hraje zřejmě FGF23 významnou roli v patogenezi sekundární hyperparatyreózy. Hyperfosfatémie je jednou z příčin vaskulárních kalcifikací a vztah mezi fosfatémií a celkovou a kardiovaskulární mortalitou u dialyzovaných pacientů byl opakovaně popsán (Block et al., 1998). Komentovaná studie naznačuje, že retence fosfátů může být navíc i příčinou progresse chronické renální insuficience (Alfrey, 2004). Sérová koncentrace FGF23 může odrážet retenci fosfátů lépe než jednorázové měření fosfatémie.

Další studie zaměřené na roli FGF23 v patogenezi vaskulárních kalcifikací a studie zaměřené na vztah mezi příjmem fosfátů, jejich

retenci a sérovými hladinami FGF23 mohou přispět k objasnění zatím nejasné potenciální role FGF23 v progresi chronické renální insuficience.

Literatura

- Alfrey AC. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int Suppl* 2004;90:S13–S17.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
- Liu S, Gupta A, Quarles D. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:329–335.
- Nagano N, Miyata S, Abe M, et al. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats. *Kidney Int* 2006;69:531–537.
- Ogata H, Ritz E, Odoni G, et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:959–967.

Rozlišit různé typy glomerulopatií by mohlo být v budoucnu možné i bez renální biopsie

Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:913–922.

Vyšetření proteinurie se v současné době zaměřuje zejména na kvantitativní vyšetření celkové proteinurie, event. albuminurie, méně často se vyšetřují některé další proteinové či peptidové močové markery, např. β_2 -mikroglobulin nebo volné řetězce imunoglobulinů. Je zřejmé, že diagnostický potenciál kvalitativního vyšetření proteinurie zatím nebyl vyčerpán.

Autoři vyšetřili moč 32 pacientů s proteinurií vyšší než 3 g/24 h, z nichž 27 mělo diagnózu renálního onemocnění ověřenou bioticky (včetně části pacientů s diabetickou nefropatií). U pěti pacientů byla diagnóza diabetické nefropatie stanovena na základě typického klinického nálezu (trvání diabetu déle než 15 let, přítomnost diabetické retinopatie, absence hematurie). Pacienti byli z hlediska klinickopatologické diagnózy rozděleni do čtyř skupin: fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie, lupusová nefritida a diabetická nefropatie.

U biotovaných pacientů byla moč odebrána bezprostředně před biopsií. Po zjištění celkové koncentrace bílkovin byly jednotlivé proteiny a peptidy odděleny pomocí dvojrozměrné elektroforézy na polyakrylamidovém gelu (SDS-PAGE) a vybrané proteiny byly poté identifikovány pomocí hmotnostní spektrometrie (MALDI-TOF-MS). Kromě toho byla v každé moči stanovena koncentrace IL-6, IL-8 a MCP-1.

Nálezy z elektroforézy moči a koncentrace vybraných cytokinů v moči u 16 pacientů (čtyři z každé diagnostické skupiny) byly zpracovány pomocí umělé neuronové sítě (artificial neural network – Almeida, 2002) se snahou identifikovat markery, které s nejlepší senzitivitou a specificitou odlišují vzorky pacientů s různými glomerulopatiemi. Počet markerů potřebných ke spolehlivému odlišení jednotlivých glomerulárních chorob byl postupně snižován.

Hlavními klinicko-laboratorními rozdíly mezi pacienty s jednotlivými glomerulopatiemi byly věk (pacienti s diabetickou nefropatií byly starší, pacienti s lupusovou nefritidou mladší), pohlaví (častější zastoupení žen mezi pacienty s lupusovou nefritidou), sérový kreatinin (vyšší koncentrace u pacientů s diabetickou nefropatií) a proteinurie (vyšší u pacientů s membranózní nefropatií).

Většina pacientů byla léčena inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu.

Elektroforetickým vyšetřením moči se nepodařilo najít žádný jednotlivý marker, který by spolehlivě odlišil jednotlivé glomerulopatie, a k identifikaci markerů proto bylo nutno použít arteficiální neuronovou síť. Markery nalezené při analýze vzorků od čtyř pacientů z každé diagnostické skupiny byly poté validovány na zbývajících 16 pacientech. Přesnost předpovědi diagnózy na základě identifikovaného souboru biomarkerů byla v celé skupině použité pro validaci 83 %, senzitivita se pohybovala mezi 75–86 %, specificita mezi 92–67 %. K určení významu jednotlivých proteinů pro správnou diagnózu autoři postupně snižovali množství proteinových skvrn použitých k predikci. Zatímco senzitivita se podstatně neměnila až do použití pouhých pěti markerů, přesnost stanovení diagnózy začala klesat při použití méně než 50 markerů a významně klesla při použití méně než 20 markerů. Predikce závisela na typu glomerulárního onemocnění: byla nejlepší u lupusové nefritidy, dobrá u FSGS a diabetické nefropatie a špatná u membranózní nefropatie.

Jedenáct proteinů s nejvyšší diagnostickou senzitivitou pro každé studované glomerulární onemocnění (celkem 21 proteinů) bylo vybráno pro identifikaci pomocí MALDI-TOF a 20 z 21 proteinů bylo úspěšně identifikováno. Všechny identifikované proteiny byly plazmatické proteiny, většina z nich glykoproteiny a často šlo o fragmenty těchto plazmatických bílkovin, např. o fragmenty albuminu, α_1 -antitrypsinu, transferinu, orosomukoidu, zinkového α_2 -glykoproteinu, faktor B komplementu, haptoglobin, hemopexin a protein vážící retinol nebo vitamin D.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Močové markery, které by umožnily spolehlivě odlišit různé typy glomerulopatií, jsou neúspěšně hledány již několik desetiletí. V posledních deseti letech se pozornost zaměřila např. na močové cytokiny (např. MCP-1), adhezni molekuly (např. VCAM-1) či produkty aktivace (C5b-9) či degradace (C3d) komplementu (např. Rovin et al., 2005). Většina podobných markerů sice volně koreluje s aktivitou zánětlivých glomerulopatií, jejich specificita pro jednotlivé glomerulopatie je však velmi nízká (Tesař et al., 1998).

Proteomika moči je novým přístupem k identifikaci biomarkerů, které by mohly pomoci rozlišit neinvazivně (bez renální biopsie) různé typy glomerulárních onemocnění a monitorovat jejich aktivitu a odpověď na terapii, event. odhadnout i riziko jejich progresu do terminálního selhání ledvin. Proteomika umožňuje identifikovat kandidátní markery, které pak mohou být jednotlivě nebo v různých kombinacích validovány na definovaných souborech nemocných. Výhodou močové proteomiky je, že umožňuje rozlišit mezi nativními proteiny a jejich degradačními produkty a také umožňuje odlišit varianty proteinů s různými posttranslačními modifikacemi (zejména různým stupněm glykace).

V komentované práci autoři identifikovali soubor kandidátních biomarkerů, a poté na jiném souboru nemocných potvrdili schopnost definovaných biomarkerů odlišit s různou mírou spolehlivosti čtyři typy sledovaných glomerulopatií (lupusovou nefritidu, fokálně segmentální glomerulosklerózu, membranózní nefropatii a diabetickou nefropatii). Hlavním přínosem komentované studie je právě úspěšná validace identifikovaných markerů, která v předchozích studiích nebyla prováděna nebo nebyla úspěšná (např. Oates et al., 2005).

Komentovaná práce ukázala, že pro odlišení různých typů glomerulopatií nelze využít žádný jednotlivý marker a že systém arteficiální neuronové sítě je pro hledání diskriminačních skupin biomarkerů výraz-

ně užitečnější než některé dříve používané postupy (např. tzv. clusterová analýza).

Zajímavé je, že identifikované diskriminační močové proteiny jsou bez výjimky plazmatické (nikoli tedy proteiny podocytární nebo tubulární). Navíc některé proteiny jsou součástí diskriminačního souboru ve více posttranslačních modifikacích. Není jasné, zda k těmto posttranslačním modifikacím dochází u jednotlivých chronických glomerulopatií během průchodu jednotlivých proteinů renálními tubuly, nebo zda jde o různé posttranslační modifikace existující již v plazmě. Zdá se, že různé zastoupení diskriminačních biomarkerů v moči pacientů s různými glomerulopatiemi je důsledkem různé permeabilitní poruchy glomerulární kapilární stěny, která zabruje i různou změnu selektivity dle náboje, a je zřejmě pro jednotlivé glomerulopatie do jisté míry specifická.

Autoři připouštějí, že diagnostická přesnost identifikovaného souboru diskriminačních biomarkerů je zatím pro klinickou praxi nedostatečná a jsou si vědomi nutnosti diagnostickou přesnost zvýšit. K tomuto cíli by mohla přispět nižší heterogenita v rámci jednotlivých skupin glomerulopatií (markery mohou být např. specifičtější, pokud budou samostatně hodnoceni pacienti s proliferativní a membranózní lupusovou nefritidou nebo dokonce s jednotlivými histologickými typy lupusové nefritidy, nebo pokud budou samostatně hodnoceni pacienti s normální a sníženou renální funkcí apod.). Nutné bude zřejmě také doplnit standardní vyšetření močových proteinů o metody (např. specifické monoklonální protilátky), které budou schopny odlišit různý elektrický náboj (izoelektrický bod) jednotlivých bílkovin a jejich fragmentů.

Důležité bude také doplnění dalších skupin glomerulárních onemocnění. V praxi zpravidla není příliš obtížné diagnostikovat i bez renální biopsie diabetickou nefropatii či lupusovou nefritidu (renální biopsii provádíme spíše k určení typu lupusové nefritidy, aktivity a chronicity onemocnění). Praktický význam by spíše mělo odlišení fokálně segmentální glomerulosklerózy nejen od membranózní nefropatie, ale také od nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů, nebo odlišení IgA nefropatie od hypertenzní nefrosklerózy.

Přes všechny zmíněné nedostatky a problémy se ale komentované studii podařilo dojít zatím nejdále na cestě od proteomického vyšetření moči k praktické aplikaci ve formě identifikace souboru markerů, které by mohly v budoucnu s poměrně vysokou mírou spolehlivosti odlišit různá glomerulární onemocnění, a tak do jisté míry nabrát (zpočátku zejména u rizikových pacientů) renální biopsii.

Literatura

- Almeida JS. Predictive non-linear modeling of complex data by artificial neural networks. *Curr Opin Biotechnol* 2002;13:72–76.
Oates JC, Varghese S, Bland AM, et al. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int* 2005;68:2588–2592.
Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:467–473.
Tesar V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.

Nové poznatky o nefrogenní systémové fibróze

Swaminathan S, Shab SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2636–2643.

Nefrogenní systémová fibróza (NSF) je relativně nové onemocnění, které postihuje především nemocné s renální insuficiencí, kteří podstoupili vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) s aplikací kontrastních látek na bázi gadolinia (GBCM). Poprvé byla popsána Cowperem jako akutní kožní léze charakteru sklero-

myxedému u pacienta s chronickým onemocněním ledvin a nazvána nefrogenní fibrotizující dermatopatie (Cowper, 2000). Klinická data a autopsie u některých postižených nemocných ukázala, že jde o generalizované/systémové onemocnění s fibrogenní reakcí nejen v kůži, ale i ve svalch, šlachách, bránici, varlatech, plicích, srdečních předsíních a dura mater. Tyto poznatky pak vedly k překlaskifikování názvu onemocnění na nefrogenní systémovou fibrózu.

Na úrovni USA bylo dosud FDA nahlášeno kolem 200 případů NSF a na universitě v Yale vznikl za účelem sledování výskytu NSF jeho registr. Incidence onemocnění ale bude pravděpodobně podstatně vyšší, než je vedeno v registru, zejména proto, že onemocnění zatím nevešlo do všeobecného povědomí lékařské veřejnosti a lehčí případy, omezující se na postižení kůže, nejsou do registru hlášeny.

Klinika a laboratorní nálezy. NSF je onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou a velmi často může vést k výraznému snížení pracovní schopnosti postižených jedinců a imobilitě. Nejčastější klinicko-laboratorní rysy onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1. Akutní fáze se vyskytuje bezprostředně (hodiny) po podání GBCM a je charakterizována projevy akutní zánětlivé odpovědi, chronická fáze může vznikat během týdnů až měsíců po aplikaci GBCM a jsou pro ni typické rysy progresivní fibrózy se zarudlými okrsky prkenně tvrdě indurované kůže, které se vyskytují zejména na dolních končetinách a v sakrální oblasti či na místech s vysokou vaskularizací (např. v okolí AV fistulí). Postižení kůže obličej je vzácné, ale může se objevit alopecie a její nažloutlý vzhled. Kožní léze jsou bolestivé a často mají až charakter nodulů. Častěji se u jedinců s NSF vyskytuje i pankreatitida, žilní trombózy a infekce. Potvrzení diagnózy je histologické z hluboké kožní biopsie postižených oblastí, kde lze detekovat vřetenovitou proliferaci dermálních fibroblastů (CD34+) s jejich infiltrací do podkoží, zvýšenou přítomnost mucinu a CD68+ makrofágů a současně uzlíky kolagenní tkáně s fragmenty elastinu. Chybí zánětlivá reakce v okolí změn, což je neobvyklé a pro diagnózu NSF typické. NSF lze detekovat i pomocí Tc-scintigrafie, kde postižené úseky tkání zvýšeně akumulují izotop, nebo pomocí MRI, kde nacházíme ztlustění kůže s otoky měkkých tkání.

Rizikové faktory vývoje NSF. Mezi nejčastější rizikové faktory vzniku NSF patří expozice GBCM při současném chronickém onemocnění ledvin. Pokud se vyskytne ještě další přidatný faktor, jako například léčba vysokými dávkami erythropoetinu (EPO), hyperparathyreóza, hypothyreóza, antifosfolipidový syndrom, systémová infekce či jiné vaskulární onemocnění, je pravděpodobnost vývoje NSF vysoká. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin stadia ≥ 3 (tedy s $GF < 0,5$ ml/s) spolu s nemocnými léčenými jakoukoli formou náhrady funkce ledvin jsou vystaveni největšímu riziku vzniku NSF. Vzácně byla NSF popsána i u nemocných s vyšší GF v případech přítomnosti více rizikových faktorů.

Tab. 1 Klinické a laboratorní rysy NSF

Akutní fáze NSF	Chronické projevy NSF
Teplota	Otoky s rysy fibrózy
Hypotenze	Indurace tkání s „dřevěnou“ tuhostí
Akutní renální selhání	Sklerózní plaky na kůži
Zvýšení D-dimerů	
Zvýšení sérové lipázy	
Anémie, trombocytopenie (výjimečně ale trombocytóza), monocytóza	
Obraz leukoerytroblastické léze	
Vysoký ferritin a nízká vazebná kapacita pro Fe	
Vysoký CRP	

Toxicita gadolinia. Největšímu riziku NSF byli vystaveni nemocní s opakovanou expozicí gadolinia. Některé práce ukázaly přímou akumulaci gadolinia v kůži, takže jeho podíl v patogenezi NSF je vysoce pravděpodobný. Dlouho se hledala odpověď na to, jaké faktory usnadňují akumulaci gadolinia v organismu. GBCM se podávají ve formě chelátů s navázaným gadolinem. Při vzniku NSF je gadolinium z vazby na cheláty uvolňováno a solubilní forma gadolinia je prostřednictvím transmetalace ve tkáních přeměněna na nesolubilní gadolinium. V tomto procesu hraje důležitou roli termostabilita a farmakokinetika konkrétního typu GBCM. Významnou roli zde zřejmě hraje i zvýšení sérové koncentrace volného železa (pozorované po podání GBCM), které usnadňuje transmetalaci gadolinia a indukuje oxidační stres prostřednictvím Fentonovy reakce.

Role EPO, zánětu a cévního poškození u NSF. Pacienti léčení EPO a ti, kteří měli vysokou endogenní syntézu EPO z důvodů rezistence na něj (většinou při chronickém zánětlivém onemocnění), měli větší pravděpodobnost vzniku NSF. EPO totiž svým pleiotropním působením ovlivňuje řadu procesů v organismu, z nichž některé mohou usnadňovat vznik NSF: EPO ovlivňuje endoteliální dysfunkci a stimuluje růst hladkých svalových buněk a trombocytů, indukuje uvolňování vazoaktivních faktorů jako MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), endotelinu 1, tromboxanu a selektinů. EPO také stimuluje proliferaci endotelových a progenitorových buněk. Všechny tyto vlastnosti EPO, potencionálním prostředím chronického zánětu, mohou přispívat k fibrogenezi u NSF.

Léčba. V současné době prakticky neexistuje účinná léčba NSF, takže nejdůležitější je její prevence. V prevenci by se měla uplatnit následující pravidla: stanovit GF u všech rizikových skupin (věk > 50 let, děti, diabetici, hypertenici, nemocní s jaterním postižením a kriticky nemocní pacienti) a pokud je GF < 0,66 ml/s, pak GBCM nepodávat; podávat co nejmenší množství GBCM (0,1 mmol/kg); nepodávat GBCM u nemocných léčených peritoneální dialýzou (velmi špatné vylučování GBCM); u dialyzovaných nemocných podávat jen tehdy, pokud zisk z vyšetření převyší potenciální rizika a pak bezprostředně po vyšetření a tři následující dny provádět hemodialýzu; nepodávat infuze s železem nejméně 24 hodin před a po provedení vyšetření s GBCM.

Pokud již NSF vznikne, pak je léčba symptomatická: tlumení bolesti, promazávání kožních lézí protizánětlivými mastmi, masáže a hydroterapie. Je třeba snížit aplikaci EPO a Fe, zlepšit kontrolu hyperparathyreózy. Důsledná léčba infekce je vhodná se snahou o zamezení rizika bakteriémie. U těžších forem se zkouší léčba antimalariky (hydroxychlorochin), steroidy, fotoferéza či aplikace UV záření. Neexistují žádná data o případném pozitivním účinku podávání chelátů. Určitého zlepšení lze dosáhnout transplantací ledviny, po které lze pozorovat ústup onemocnění. Nelze vyloučit, že zde určitý vliv na snížení fibrogeneze může mít i podávaná imunosuprese (cyklosporin A, tacrolimus).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Gadolinium patří mezi lantanoidy a je obdařeno neobyčejnou schopností konduktivity a feromagnetismu, čehož se využívá nejen v medicíně, ale také například při výrobě barevných televizorů. Volné gadolinium není možné užívat v klinické praxi, jelikož v organismu precipituje a usazuje se zde na velmi dlouhou dobu. Proto se v humánní medicíně používá ve vazbě na makrocyclické či lineární cheláty, spolu s nimiž je pak z organismu eliminováno. Soli gadolinia využívají v organismu Ca^{2+} dependentní transportní pochody a váží se na buněč-

né struktury prostřednictvím Ca^{2+} receptorů. Gadolinium chlorid může například tvořit minerálové emboly, které se usazují v kapilární stěně a spolu s fosfátovými ionty infiltrují tkáň. Volné gadolinium blokuje funkci makrofágů a způsobuje buněčnou smrt (Grobner a Prichl, 2007).

Podle doporučení EMEA (European Medicines Agency) a některých výrobců GBCM je v současné době podávání gadolinia kontraindikováno u nemocných s $\text{GF} < 0,5 \text{ ml/s}$ a u pacientů po transplantaci jater. U zdravých dobrovolníků je biologický poločas GBCM v plazmě kolem 1,3 h, zatímco u nemocných s renálním selháním je to 30–120 hodin. Během hemodialýzy se GBCM odstraňuje poměrně dobře, takže je vhodné v krátké době po vyšetření provést hemodialýzu. Peritoneální dialýzou se neodstraňuje prakticky vůbec, proto by takto léčení nemocní neměli být k vyšetření MRI s použitím GBCM indikováni. Nejčastěji je vznik NSF hlášen po gadodiamidu (Omniscan®). Je to nejvíce užívaná GBCM v Evropě, která má relativně malou stabilitu a přebytek chelátů (jako prevence tvorby precipitátů gadoliniových solí). Navíc je plně vylučován ledvinami, takže se u nemocných s chronickým onemocněním může v organismu kumulovat (Broome et al, 2007).

Kromě toho, že GBCM mohou vyvolat vznik NSF, se ukazuje, že nejsou příliš bezpečné ani s ohledem na případnou nefrotoxicitu. Objevují se již důkazy o tom, že GBCM podávané u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–4 mají po provedení MRA s použitím GBCM vysokou incidenci akutního renálního selhání (ARS) – až 12,1 % (Ergün et al, 2006). Diabetická nefropatie a nižší GF byly detekovány jako nezávislé proměnné ovlivňující vznik ARS při hodnocení regresní analýzou.

Zdá se tedy, že v otázce bezpečnosti GBCM je stále velmi nejasného a že je třeba indikovat tato vyšetření velmi uvážlivě s vědomím případného rizika. V každém případě je vhodné zavést preventivní opatření, která by vznik akutního renálního selhání či nefrogenní systémové fibrózy omezovala.

Literatura

Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Radiol* 2007;188:1–7.
Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000–1001.
Ergün I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697–700.
Grobner T and Prichl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007;72:260–264.

Akutní renální selhání vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin

Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WCS, MacLeod AM. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2513–2519.

Akutní renální selhání (ARF) lze chápat jako náhlý pokles glomerulární filtrace (GF), který je často doprovázen urémií a poklesem diurézy. Nejčastěji se objevuje jako komplikace hospitalizovaných nemocných, kteří se ocitnou v nemocnici pro jiné závažné onemocnění, například infekci, trauma, operační výkon a krvácení, či jsou vystaveni nefrotoxickému účinku antibiotik a radiokontrastních látek. Akutní renální selhání je v těchto případech spojeno s vysokou mortalitou, a to zejména u nemocných ve věku nad 70 let. V řadě případů lze situaci vyřešit dočasnou náhradou funkce ledvin (RRT) ve formě hemodialýzy, často jde ale o inzult nasedající na již preexistující renální onemocnění a za této situace pak může být potřeba RRT trvalá. Incidenci akutního sel-

hání ledvin je velmi obtížné určit, jelikož definice ARF je v řadě studií postavena jinak a o tyto nemocné pečují široké spektrum specialistů nejen na nefrologických odděleních, ale především na jednotkách intenzivní péče.

Autoři této studie si dali za cíl stanovit incidenci akutního selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce u dospělých (> 15 let) nemocných po celém Skotsku za období devíti měsíců, které byly rozděleny na tři 12týdenní periody. Byla kontaktována všechna dialyzační střediska a jednotky intenzivní péče (včetně koronárních), kde se léčba náhradou funkce ledvin prováděla pomocí kontinuálních metod. Za studie byli vyřazeni nemocní, kteří neměli trvalé bydliště na území Skotska a nemocní s transplantovanou ledvinou. Na druhou stranu byla kontaktována pracoviště v okolí Skotska, kde by se případně mohli někteří jeho obyvatelé pro akutní selhání ledvin léčit a ti pak byli zařazeni do databáze.

Pacienti byli rozděleni do skupiny A a B. Skupina A zahrnovala nemocné, u nichž nebyl důkaz o renálním onemocnění v předchorobí či byla u nich premorbidně koncentrace kreatininu < 150 $\mu\text{mol/l}$ v posledních třech měsících před zahájením RRT. Do této skupiny byli zařazeni také nemocní s diagnózou vaskulitidy a nemocní se zvýšenou koncentrací kreatininu prokazatelně jen v posledních čtyřech týdnech a s normálně velkými ledvinami. Skupina B pak zahrnovala pacienty bez anamnézy renálního onemocnění, ale s nálezem malých ledvin na ultrasonografii či s premorbidně známou chronickou renální insuficiencí.

Celkově byla během sledovaného období 36 měsíců léčba náhradou funkce ledvin zahájena u 809 nemocných (dohromady jak skupina A, tak B); při přepočtu na 1 milion obyvatel to znamená u 286 pacientů, z toho ve skupině A u 212 a ve skupině B u 74 pacientů na milion obyvatel. Ve skupině A byl medián kreatininémie v době zahájení RRT 373 $\mu\text{mol/l}$ a urey 26 mmol/l, ve skupině B to pak bylo 512 $\mu\text{mol/l}$ a 36 mmol/l. Průměrný věk ve skupině A byl 65,2 roku (53–74), ve skupině B 72,1 let (62,9–77,8). Mnohorozměrová regresní analýza ukázala jako nezávislé rizikové faktory pro rozvoj akutního selhání ledvin vyšší věk a mužské pohlaví (OR 1,99).

Jelikož šlo v obou skupinách o starší nemocné, není překvapením, že většina z nich měla v době zahájení RRT celou řadu komorbidit. Mezi ty nejčastěji se vyskytující patřily ischemická choroba srdeční (u 27 % nemocných), chronická obstrukční plicní nemoc (19 %) a diabetes mellitus (16 %). Nejčastější příčinou akutního selhání ledvin byla seps – celkem ve 48 % (52,5 % ve skupině A a 35,4 % ve skupině B), která byla také spolupříčinou selhání u řady nemocných podstupujících chirurgický zákrok. Z dalších příčin to byla hypotenze (25 %), hypovolémie včetně krvácení do GIT (22 %), komplikace chirurgických výkonů (21,5 %), vliv nefrotoxických látek a léků (12,5 %). Výskyt ostatních příčin (hepato-renální syndrom, AIM, rabdomyolýza, obstrukce vývodných močových cest, glomerulonefritidy, akutní pankreatitida a další) byl již nižší než 10 %. K nutnosti zahájení léčby náhradou funkce ledvin vedly především vysoké koncentrace urey či kreatininu (53 %), metabolická acidóza (45 %) či hyperhydratace (34 %).

Výsledky přežívání nemocných nejsou nikterak uspokojivé. Z celkového počtu 805 vyhodnocovaných nemocných jich během tří měsíců zemřelo plných 48 %, přičemž ve skupině A to bylo o 7 % více než ve skupině B ($p = 0,04$) a navíc zde celých 30 % pacientů zemřelo v prvních deseti dnech od zahájení RRT. Překvapením asi není ani fakt, že vyšší úmrtnost byla u těch nemocných, kde první RRT byla provedena na JIP či koronární jednotce v porovnání s těmi, kteří byli hospitalizováni na standardních odděleních (62 % vs. 32 %). Z těch, kteří přežili, jich nezávislých

na RRT zůstalo celkem 39 % (ve skupině A 44 % a ve skupině B dle očekávání jen 27 %). Tři čtvrtiny nemocných, kteří obnovili renální funkci, byly dialyzovány méně než 16 dní.

Mnohorozměrová regresní analýza stanovila ve skupině A jako rizikový faktor úmrtí vyšší věk, přítomnost sepse a stav po operačním výkonu. Ve skupině B to byla jen přítomnost sepse.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Problémem řady studií, které by si kladly za cíl porovnávat incidenci akutního selhání ledvin je fakt, že renální selhání a potřebu léčby náhradou funkce ledvin definují rozdílným způsobem. Tak například v jedné britské komunitní studii, která vyhodnocovala selhání ledvin na podkladě výsledků získaných z biochemické databáze, se akutní renální selhání (definované jako sérová koncentrace kreatininu $\geq 300 \mu\text{mol/l}$) vyskytlo u 620 pacientů na milion obyvatel a pokročilá ARF (definované jako sérová koncentrace kreatininu $\geq 500 \mu\text{mol/l}$) u 140 pacientů na milion obyvatel. Náhradou funkce ledvin bylo v první skupině léčeno 50 pacientů na milion obyvatel, ve druhé 22 pacientů na milion obyvatel (Feest, 1993). Ve studii z hrabství Kent, kde bylo ARF definováno jako sérová koncentrace kreatininu $\geq 300 \mu\text{mol/l}$ či urea $> 40 \text{ mmol/l}$ (za předpokladu koncentrace kreatininu $\leq 250 \mu\text{mol/l}$ premorbidně), se akutní selhání ledvin vyskytlo u 545 pacientů na milion obyvatel a nutnost RRT vyvstala v 17 % (Stevens, 2001). Překvapivě nízká byla incidence ARF (definováno jako sérová koncentrace kreatininu $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ nebo zdvojení koncentrace kreatininu u pacientů se vstupní hodnotou $\leq 264 \mu\text{mol/l}$) ve studii ze Španělska (hospitalizování nemocní v Madridu a okolí) – jen 209 pacientů na milion obyvatel, ale nutnost RRT byla v 36 % (Liano, 1996).

V námi komentované studii byla incidence ARF vyžadující léčbu RRT 286 pacientů na milion obyvatel, přičemž 212 pacientů na milion obyvatel nemělo žádnou anamnézu renálního onemocnění a u 74 šlo o akutní zhoršení preexistující chronického onemocnění ledvin. Nedostatkem komentované práce je fakt, že zde není uvedena incidence ARF bez nutnosti RRT. Poměrně významné rozdíly v incidenci RRT mohou být do určité míry vysvětleny tím, že neexistují jednotná kritéria pro zahájení RRT, a to se často řídí zvyklostmi daného pracoviště a výskytem symptomů u každého jednotlivého pacienta. V současné době navíc prakticky neexistuje kontraindikace pro zahájení RRT. I v případech generalizovaného nádorového onemocnění se řada odborníků kloní k možnosti zahájit RRT, pokud očekávané přežití pacienta je delší než tři měsíce. Vysoký výskyt RRT v této studii může být dán právě tím, že nemocní byli indikováni k RRT poměrně časně, jelikož vstupní hodnota kreatininu u skupiny A byla 373 $\mu\text{mol/l}$ a urey 26 mmol/l, ve skupině B pak byla hodnota kreatininu 512 $\mu\text{mol/l}$ a urey 36 mmol/l. Průměrně se totiž akutní selhání ledvin léčí náhradou funkce ledvin asi u 22–110 pacientů na milion obyvatel, z toho více než 70 % na JIP (Feest, 1993; Stevens, 2001; Liano, 1996; Bagshaw, 2005). Dalším možným vysvětlením pro vysokou incidenci RRT ve Skotsku může být skutečnost, že většina citovaných prací zahrnuje ve svých analýzách především nemocné léčené na JIP a nepočítá se skupinou pacientů, kde akutní renální selhání nasedlo na chronické onemocnění ledvin (tedy skupina B v této studii) a kteří byli léčeni na běžných dialýzách bez nutnosti zajišťování vitálních funkcí na JIP. Tím může být statistika do značné míry zkreslena. Vyšší incidence RRT může být také zčásti způsobena tím, že 54 % nemocných v komentované studii mělo několik komorbidit a podle odhadu rizika morbidity a mortality patřili do skupiny s vysokým rizikem. U 48 % pacientů se dokonce našlo několik etiologických faktorů, které mohly vést k ARF. Zřejmě díky vyššímu věku nemocných zařazených do komentované studie zde

byl zaznamenán i vyšší výskyt nemocných s chronickým onemocněním ledvin a větším počtem komorbidit než v běžné populaci, což vše predisponovalo ke zvýšené pravděpodobnosti potřeby RRT při vzniku akutního selhání ledvin.

Literatura

Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005;9:700-709.

Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of acute severe renal failure in adults: results of a community-based study. *Br Med J* 1993;306:481-483.

Liano F, Pascual J. The Madrid acute renal failure study group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective multicentre, community based study. *Kidney Int* 1996;50:811-818.

Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani MK et al. Non-specialist management of acute renal failure. *Q J Med* 2001;94:533-540.

Akutní poškození ledvin: změna nomenklatury, definic a epidemiologie

Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions and epidemiology. *Kidney Int* 2007;71:971-976.

V posledních letech byl zaznamenán rychlý růst poznatků v molekulárně genetické oblasti, který umožnil přesnější určení časných fází tzv. funkčního poškození ledvin ischemického či toxického původu. Účinná léčba byla již v těchto iniciačních stádiích potvrzena v řadě experimentálních modelových situací a začíná se postupně používat též v klinické nefrologii.

Klíčové je pochopení vzájemné interakce mezi příčinou vedoucí k poškození makroorganismu, tvorbou mediátorů i odpovědí samotné ledvinové tkáně. Ovlivnění tkáňových mediátorů je často limitováno pozdním rozpoznáním poškozujícího procesu i prefixovanou genetickou determinací imunitní odpovědi.

Z historického hlediska byl pojem *akutní selhání ledvin* (ASL) poprvé jednoznačně definován v monografii Homera W. Smitha „The kidney – structure and function in health and disease“, která byla vydána v roce 1951. V tehdejší pojetí bylo akutní selhání ledvin vždy spojeno s anurií, pro kterou doporučovali konzervativní postup: omezení tekutin, bilance elektrolytů, udržení cirkulační stability. Později s rozvojem dialyzačních metod byla upravena léčebná strategie a kontinuální metody umožnily optimální úpravu hydratace. Je známo, že při pre-renálním poškození spojeným s hypoperfuzí se odpověď tkáně vyvíjí hodiny až dny, a proto definice ASL zachycuje pouze pozdní stadia. Na základě rozsáhlé diskuse vedené v posledním desetiletí byla vypracována tzv. vancouverská kritéria a místo pojmu ASL se nově užívá termín „acute kidney injury“ (AKI), tj. akutní poškození ledvin. Ze základních charakteristik definujících stádium poškození jsou považovány hodnoty sérového kreatininu a diurézy. Tzv. RIFLE kritéria (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) určují dle hodnot zmíněných dvou veličin zařazení do jednotlivých stádií, přičemž první tři stadia (R, I, F) se dělí na oligurickou a non-oligurickou formu. Při oligurické formě ve stadiu „Risk“ klesá glomerulární filtrace v průběhu prvních sedmi dní o 25 % či sérová koncentrace kreatininu stoupne o 50 %. Při oligurické formě AKI klesá výdej moči pod 0,5 ml/kg/h v délce minimálně šesti hodin.

Ve stadiu „Injury“ při neoligoanurické formě klesá glomerulární filtrace pod 50 % normální hodnoty nebo se sérová koncentrace kreatininu zvýší dvojnásobně. Při oligurické formě AKI klesá diuréza pod 0,5 ml/kg/h minimálně 12 hodin.

Ve stadiu „Failure“ při neoligoanurické formě klesá glomerulární filtrace pod 75 % nebo se sérová koncentrace kreatininu trojnásobně

sobně zvýší (resp. přesáhne hodnotu 4 mg% (354 μmol/l) při vzestupech větších minimálně o 0,5 mg% (44,2 μmol/l). Při oligoanurické formě je diuréza v tomto stadiu trvale pod 0,5 ml/kg/h a vede k anurii delší než 12 hodin (anurie = celková denní diuréza < 100 ml/den).

Poslední stadia jsou společná: „Loss“ znamená ireverzibilní či perzistující AKI delší než 4 týdny a „End-stage kidney disease“ úplné selhání ledvin přesahující tři měsíce.

Z hlediska epidemiologického je zřejmé, že změna nomenklatury je spojena se změnou prevalence a incidence akutního renálního poškození, které mnohonásobně narůstá. V britské studii dle staré definice byla incidence ASL kolem 22 případů/milion obyvatel, při nové znamenala 175 případů/milion obyvatel (při kreatininu > 500 μmol/l). V analogické skotské studii bylo dle původní definice ASL 50 případů/milion obyvatel (počty dle užití náhrady funkce ledvin) ve srovnání se 102 případy/milion obyvatel při sérové koncentraci kreatininu ≥ 500 μmol/l či dokonce 620/milion obyvatel při koncentraci kreatininu ≥ 300 μmol/l. Zvláště výrazné rozdíly se mohou objevit v zemích tropického pásma, kde jsou nejčastější příčinou AKI průjemovitá onemocnění, infekční choroby či biologické nefrotoxiny (např. hadí jed).

Pokud jde o akutní poškození ledvin u hospitalizovaných nemocných, výskyt činí 5–7 % všech hospitalizací, což v přepočtu znamená 5–10krát vyšší výskyt ve srovnání s běžnou populací.

Incidence pooperačního AKI klesá, zatímco stoupají počty nemocných s HIV, akutní tubulární nekrózou (ATN) po transplantaci či po kardiální resuscitaci.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Změna klasifikace akutního poškození ledvin přináší možnost časnější diagnózy i léčebných opatření.

Je zřejmé, že nejde o zásadní převratnou změnu, protože podobné pojmy, např. neoligoanurická forma akutního selhání ledvin (s výskytem kolem 30 %), je uznávána již delší dobu. Podobně i přechodný vzestup kreatininu a pokles diurézy byly zařazovány k funkční formě akutního selhání ledvin. Je však pravda, že užití uvedených pojmů nemělo přesnou laboratorní definici, nebylo prováděno systematicky a bylo více popisné.

Zvláště významné může být užití nové definice AKI ve složitých klinických situacích při rychlé změně oběhových parametrů, při sepsi, dysmetabolismu a léčbě kontinuálními metodami.

V USA je výskyt sepse kolem 750 000 případů/rok s průměrnou mortalitou kolem 30 %. Výskyt AKI u těchto případů je pak 6–17 %. Vyšší výskyt je zachycován u starších nemocných, z nichž 30 % mělo preexistující renální poškození.

Výskyt AKI závisí na stadiu sepse či septickém šoku: při septickém šoku s pozitivní hemokulturou činí více než 50 %. Přes úsilí moderních očišťovacích metod je mortalita vysoká, 45–80 %. Vedle kardiorepiračního selhání je mortalita ovlivněna dále věkem, poškozením CNS, jater a hemokoagulačními poruchami.

V posledních letech je věnována velká pozornost metabolismu glukózy s hyperglykemií a inzulínovou rezistencí. Bylo prokázáno, že intenzivní inzulínová terapie spolu s úpravou acidobazické rovnováhy a mineralogramu velmi významně zlepšuje prognózu nemocných v sepsi bez ohledu na způsob léčby náhrady funkce ledviny (kontinuální metody, dialýza).

Dosud není zodpovězena otázka, zda a do jaké míry jsme schopni ovlivňovat individuální imunitní odpověď. Další výzkum by měl definovat přesnější a kauzálnější postupy z hlediska prevence poškození při časných stádiích (R, I, F) akutního poškození ledvin.

Literatura

Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993;306:481–483.

Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006;70:1120–1126.

Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 1997;90:781–785.

Lameire N, Van BW, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:364–377.

Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178–2187.

Van den Berge G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.

Referenční hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace v závislosti na věku a pohlaví

Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW, et al. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007;72:632–637.

Nijmegenská biomedicínská cross-sectional studie byla realizována v kohortě zahrnující 2 823 mužů a 3 274 žen ve východní části Holandska. Věkově stratifikovaní randomizovaně vybraní obyvatelé vyplnili poštou zasláný dotazník zaměřený na životní styl, osobní, rodinnou a pracovní anamnézu. Následně jim byla vyšetřena sérová koncentrace kreatininu a glomerulární filtrace (GFR) byla vypočítána pomocí zkráceného vzorce MDRD. Ke zmenšení laboratorní chyby při ambulantním stanovení sérového kreatininu byla provedena kalibrace hodnot. Z vybrané populace anamnesticky zdravých osob byli vyloučeni jedinci s hypertenzí, diabetem, kardiovaskulárním a renálním onemocněním. Celkem 869 osob obojího pohlaví bylo starších než 65 let. Medián vypočítaných hodnot GFR činil 85 ml/min/1,73 m² ve věku 30–34 let u mužů a 83 ml/min/1,73 m² u stejné věkové skupiny žen. Průměrný pokles GFR činil ve skupině zdravých osob 0,4 ml/min/rok. Za významnou hodnotu pro celou studii bylo považováno přesné stanovení hodnoty sérového kreatininu. Jeho hodnoty byly nejprve stanoveny pomocí kinetické metody s alkalickým pikrátem na Aeroset autoanalýzátoru firmy Abbott. Vzhledem k možným interlaboratorním a metodologickým chybám při stanovení hodnot kreatininu Jaffé metodou, autoři studie získané hodnoty dále kalibrovali dle enzymaticky stanovených hodnot firmy Roche. Další 40 kontrolních vzorků bylo zasláno do původní MDRD laboratoře v Clevelandu. Zde bylo měření provedeno v Beckmanově modifikaci kinetické reakce s alkalickým pikrátem.

Mezi stanovením Jaffé metodou s alkalickým pikrátem a enzymatickou metodou dle Roche byly zjištěny vztahy: y (kr Roche) = $1,266 \times (\text{kr Jaffé}) - 29$. Vztah k hodnotám zjištěným v Clevelandu byl následující: y (kr Cleveland) = $1,021 \times (\text{kr Roche}) + 11$.

Proto byly pro výpočet hodnot GFR užity hodnoty kalibrované k původní laboratoři v Clevelandu. GFR byla vypočítána na základě rovnice MDRD:

$$186 \times (\text{sérový kreatinin} [\mu\text{mol/l}] \times 88,4)^{-1,154} \times \text{věk (roky)}^{0,203} \times 0,742 \text{ (u žen)}.$$

Získané výsledky byly dle pětiletých věkových skupin počínaje 18. rokem a konče 85 lety rozděleny do 14 skupin, a to pro muže i ženy. Kontrolní skupinu tvořily osoby s uvedenými komorbiditami (hypertenze, diabetes, kardiovaskulární a renální onemocnění).

Hodnoty GFR kontinuálně s věkem klesaly; z průměrných hodnot 100 ± 13 ml/min/1,73 m² u mužů a 91 ± 15 ml/min/1,73 m² u žen věkové skupiny 18–24 roků až na 62 ± 16 , resp. 59 ± 14 ve věku nad 85 let, a to ve zdravé populaci. Hodnoty nemocných

s komorbiditami byly signifikantně nižší, s věkem se však rozdíly postupně snižovaly.

Na základě srovnání hodnot zdravé populace a nemocných s komorbiditami můžeme lépe definovat zařazení do jednotlivých stupňů snížení renální funkce dle K/DOQI guidelines.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedená studie měla za cíl zmenšit chybu výpočtu tzv. zkrácené formule pro výpočet MDRD ve velkém souboru nemocných korelací měřené hodnoty sérového kreatininu více metodami. Dále zhodnotit vliv věku, který v této MDRD formuli není brán v potaz. Je zřejmé, že studie má řadu možných nepřesností. Především, k definování zdravotního stavu, a tedy zařazení do skupiny „zdraví“ a „nemocní“ při prvním randomizovaném rozdělení sloužil dotazník vyplňovaný jednotlivými respondenty. Z těchto údajů vyplývá, že 53 % respondentů nebylo v posledních 12 měsících u lékaře a jejich hodnocení zdravotního stavu bylo zcela subjektivní. Také měření sérového kreatininu bylo provedeno pouze z jednoho odběru, což je v rozporu se stanovením hodnot kreatininu dle guidelines K/DOQI (zvláště nepřesné pro stadium 3–5 chronického onemocnění ledvin). Stanovení výpočtových hodnot u žen může být zatíženo možnou chybou, neboť užívaný výpočtový vzorec MDRD podhodnocuje hodnoty GFR u žen.

Samostatné zařazení osob do stadií chronického onemocnění ledvin je také zatíženo chybou, neboť stanovené „normy“ výpočtů byly i při původní studii určeny ve srovnání se zdravou populací bez respektování možných interferencí během chronického onemocnění ledvin.

Zřejmě největším nedostatkem při užití MDRD výpočtu je nerespektování věkových skupin sledovaných osob. Osoby vyšších věkových kategorií by byly zařazeny do vyšší skupiny chronického onemocnění ledvin, než kam by skutečně patřily, resp. starší jedinci s fyziologickým poklesem GFR by se tak stali nemocnými s chronickým onemocněním ledvin. Z prokázané závislosti mezi kardiovaskulární mortalitou a renálním poškozením by se tak nesprávně interpretovalo vysoké riziko kardiovaskulární morbidity. Na tento fakt již bylo upozorněno, a proto kardio-renální korelace rizika daná výpočtem dle guidelines K/DOQI platí ve věku 18–54 let.

Literatura

Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: third National health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1349.

Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2812–2816.

Coresh J, Eknoyan G, Kevey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2811–2812.

Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763–773.

Hallan S, Astor B, Lydersen S. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trøndelag (HUNT II). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1525–1533.

Riziko výskytu karcinomu u nemocných s membranózní glomerulopatií

Bjornekleit R, Vikse BE, Svarstad E, Aasarod K, Bostad L, Langmark F, Iversen BM. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007;50:396–403.

Membranózní glomerulopatie (MGN) je častou příčinou nefrotického syndromu u starších nemocných. Histologická

podoba MGN je dobře rozpoznatelná ve světelné i elektronové mikroskopii. V roce 1922 zavedl Galloway koncept paraneoplastické glomerulopatie, vztahující se ke klinickým projevům ledviněného onemocnění, které se objeví následně po zjištění přítomnosti maligního tumoru a jehož vznik může být způsoben sekrecí určitých látek rakovinnými buňkami. Spojitost mezi MGN a maligními nádory poprvé popsal Lee a spol. téměř před půl stoletím (Lee JC, 1966). Frekvence výskytu maligních nádorů u nemocných s MGN je předmětem diskusí. Při analýze dánského registru renálních biopsií (RB) a registru maligních nádorů našli Birkeland a spol. (2003) dvojnásobně zvýšený výskyt malignit u nemocných s MGN proti běžné populaci, zatímco Lefaucher a spol. (2006) odhadovali tento výskyt na více než desetinásobný. Ačkoli se obě práce mohou lišit metodologicky, nezabývala se žádná jiná studie každoroční incidencí karcinomu v období následujícím po stanovení diagnózy renálního onemocnění. Takováto informace má přitom klíčový význam pro sledování nemocných s MGN. U nemocných s nefrotickým syndromem a MGN se obvykle doporučení omezují na vhodnost pátrání po možné maligní příčině v době provedení biopsie. Pokud není v té době karcinom nalezen, nebývá při nepřítomnosti typických či suspektních příznaků zvykem indikovat nové pátrání po možných malignitách. V Norsku se případy MGN zaznamenávají v registru renálních biopsií od roku 1988 a případy maligních nádorů v registru nádorových onemocnění od roku 1953. S cílem získat údaje o výskytu maligních nádorů u MGN jsme propojili oba registry a získali informace o novém výskytu (incidenci) karcinomu u pacientů s MGN; tyto údaje byly pak porovnány s výskytem u běžné norské populace.

Metody: Analýza zahrnovala období 1988–2003. Identifikace pacientů (dle unikátního kódu) umožnila propojit údaje k jednotlivým pacientům z registru RB (především histologické změny, proteinurie, renální funkce v době stanovení diagnózy) a registru maligních nádorů (typ a lokalizace karcinomu). Výskyt maligních nádorů u konkrétních pacientů s MGN byl analyzován v pětiletých intervalech. Tento výskyt byl porovnán s výskytem karcinomu u běžné populace (při zohlednění na věk a pohlaví). Z rozdílu mezi očekávaným výskytem karcinomu (tj. výskytem u běžné populace) a zaznamenaným výskytem u nemocných s MGN byl vypočítáno tzv. standardizované incidenční riziko (SIR). **Výsledky:** Studie zahrnuje 161 nemocných s MGN, průměrná doba sledování byla 6,2 let. U 15/161 (tj. 9,3 %) nemocných byla choroba označena jako sekundární, avšak jiného než maligního původu (ve 12 případech diagnostikován SLE). Z celkového počtu 161 nemocných s MGN bylo propojením s registrem karcinomu identifikováno 33 pacientů (21 %) s prokázaným maligním tumorem. U 9/33 nemocných s MGN a karcinomem předcházela znalost o přítomnosti tumoru diagnóza MGN (medián doby mezi diagnózou karcinomu a diagnózou MGN = 21 měsíců), v ostatních případech (24/33 nemocných) byl karcinom zjištěn v období po RB (medián 60 měsíců, rozmezí 0–157 měsíců). Mortalita v období po RB byla významně vyšší u pacientů s karcinomem než u pacientů bez karcinomu (67 % vs. 26 %; $p < 0,001$). Ve sledovaném období zemřelo 78 % nemocných, u nichž byl karcinom diagnostikován před RB a 63 % nemocných, u nichž byl karcinom diagnostikován později. Nemocní s karcinomem byli starší než pacienti bez karcinomu (průměrný věk 65 vs. 52 let), jinými parametry se však tyto nemocní od sebe neodlišovali. Průměrná incidence karcinomu po RB byla 2,4/100 patientských let, přičemž tento výskyt byl nižší v prvních pěti letech po RB (incidence 2,1) a stoupal v období 5–15 let po RB (incidence 2,8). Během období 5–15 let po RB byl

očekávaný výskyt karcinomu 10,7 a skutečný výskyt 24 – na podkladě těchto údajů byl vypočítán $SIR = 2,25$ (95% IS 1,44–3,35).

Diskuse: Tato studie potvrzuje předchozí zprávy o úzkém vztahu mezi MGN a vývojem maligních nádorů. Silnou stránkou této práce je skutečnost, že pro odhad rizika vývoje malignit u nemocných s MGN byla použita data z norského registru maligních nádorů. Nejdůležitějším výsledkem je zjištění zvýšeného výskytu maligních tumorů v několikaletém období od stanovení diagnózy MGN. Ačkoli nelze na podkladě této studie objasnit mechanismus vzájemné interakce tumorů a MGN, je potřeba věnovat tomuto vztahu zvýšenou pozornost jak výzkumně, tak v klinické praxi. Výstupem z této práce může být doporučení, aby nemocní s MGN byli vyšetřováni opakovaně po dobu několika let od doby provedení RB, a to bez ohledu na závažnost proteinurie v době stanovení diagnózy MGN.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná práce je pozoruhodná mj. tím, že k dosažení zamýšleného cíle – tj. zjištění výskytu maligních nádorů u nemocných s MGN – byla použita metodika propojení dvou národních registrů (norského registru RB a registru maligních nádorů). Podařilo se tak získat poměrně přesné údaje vztahující se ke konkrétním osobám, u nichž byla diagnostikována renální choroba (MGN) a tumor (karcinom). Důvěryhodnost takovéto analýzy primárně závisí na úplnosti údajů shromažďovaných v těchto registrech. Ta se zdá být velmi vysoká, neboť norský registr RB obsahuje údaje přibližně o 90 % všech RB a registr maligních nádorů obsahuje údaje až o 98 % všech solidních nádorů. Poměrně dlouhá doba sledování nemocných s MGN v odstupu od RB umožnila vyjádřit se o dlouhodobé prognóze vývoje maligních tumorů. Analýza přesvědčivě ukázala, že karcinomy vznikají u nemocných s MGN častěji než u běžné populace, dále že vznikají nejen v krátkodobém časovém odstupu od stanovení diagnózy MGN, ale (snad ještě výrazněji) v odstupu řady let (> 5) od RB. Porovnáme-li klinické a další charakteristiky skupiny nemocných s MGN, u nichž došlo k vývoji maligního nádoru v následujícím období po RB, a skupiny nemocných, u nichž k vývoji malignit nedošlo, je zřejmé, že zřetelně (a statisticky významně) se tyto dvě skupiny lišily především věkem (vyšší u skupiny s vývojem malignit). V ostatních parametrech (vyšší krevního tlaku, glomerulární filtrace, proteinurie) byly příznivější výsledky u skupiny bez malignit; rozdíly mezi oběma skupinami však byly nevýrazné. Jinými slovy, v praxi nelze v době stanovení diagnózy MGN předikovat (na podkladě demografických, klinických či histologických charakteristik), u kterých osob s MGN se vyvine karcinom, a u kterých nikoli. Tato neurčitost odráží naše malé znalosti týkající se samotného vztahu kauzality mezi maligními tumory a MGN. Dlouhá doba latence – preklinické fáze – mezi dobou provedení RB a vznikem maligního nádoru (medián 60 měsíců) naznačuje, že mechanismy, jimiž se karcinom mohl uplatnit na vzniku MGN, je možno odhalit a prokázat dosti obtížně. Situaci navíc komplikuje další faktor, jímž je možná stimulace tvorby sekundárních malignit v důsledku cytostatiké a imunosupresivní léčby. V komentované práci nebyl analyzován možný podíl této léčby na vývoji maligních nádorů, což jistě znesnadňuje vyhodnocení rizikových faktorů pro vývoj malignit v rámci MGN. Ve spektru maligních nádorů pozorovaných u nemocných s MGN v odstupu od RB figurovaly jen v omezené míře typy maligních nádorů, jejichž vznik je dáván do souvislosti s imunosupresivní léčbou (např. lymfomy). Komentovaná studie tak vnáší nový impuls nejen do diskuse o vhodnosti pátrání po maligních nádorech u nemocných s prokázanou MGN (tzn. u kterých nemocných, po jak dlouhém období po stanovení diagnózy), ale také do diskuse týkající vhodnosti užití imunosupresivní

lčby. Zatímco obecně je v současné době přijímán názor o vysoké účinnosti kombinované imunosupresivní léčby (cyklofosamid/leukeran + kortikosteroidy), existují názorové rozdíly v tom, pro které typy nemocných a v jakých dávkách tyto léčebné režimy použít. Ve snaze minimalizovat možnou potenciaci vzniku maligních nádorů působením imunosupresivních látek navrhl Du Buf-Vereijken a spol. (2004) omezit tuto léčbu pro vysoce rizikové pacienty (především nemocné s renální insuficiencí a závažným nefrotickým syndromem). Výsledky komentované práce svědčí ve prospěch volby takových léčebných taktik, které budou cíleně snižovat riziko vzniku nádorů u nemocných s MGN.

Literatura

- Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003;63:716–721.
- du Buf-Vereijken PW, Feith GW, Hollander D, et al. for Membranous Nephropathy Study Group. Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: high renal survival in a large patient cohort. *Quart J Med* 2004;97:353–360.
- Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201.
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41–51.
- Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510–1517.

Představují přímé reninové inhibitory začátek nové éry?

Segall L, Covic A, Goldsmith DJ. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? Nephrol Dial Transplant 2007;22:2435–2439.

Rumunští autoři předkládají v přehledovém článku analýzu současného stavu týkajícího se přímých inhibitorů reninu (direct renin inhibitor, DRI).

Inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron u chronického onemocnění ledvin: výhody a limitace. Četné studie prokázaly, že systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) hraje významnou roli v progresi chronického onemocnění ledvin. Angiotensin II způsobuje takové intrarenální hemodynamické a zánětlivé změny, které přispívají k vývoji proteinurie, růstu glomerulárních a tubulárních buněk, k inhibici syntézy NO, ke stimulaci syntézy extracelulární matrix a indukci chemokinů, reaktivních kyslíkových radikálů a apoptóze (Rüster, 2006). Navíc se patrně uplatňuje také účinek aldosteronu při vzniku endoteliální dysfunkce, rozvoji proteinurie a zánětlivých a fibrotických změn (Nishiyama, 2006). V klinické praxi se prokázala schopnost inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (v angl. zkratka ARB, angiotensin II AT₁ receptor blockers) zpomalit progresi nefropatií diabetického i nediabetického původu a díky tomu se tyto látky staly základem „nefroprotektivních“ taktik. Renoprotektivní účinek (nezávislý na TK) se uplatňuje především u pacientů s proteinurií a chronickým onemocněním ledvin pokročilého stupně. V dostatečné míře není vnímána skutečnost, že z důvodu mimořádné komplexity RAAS nelze samotnými inhibitory ACE či ARB dosáhnout úplné suprese jeho aktivity. Hlavní příčiny této limitace jsou následující:

- Značná část angiotensinu II je vytvářena v ledvinách cestami odlišnými od působení ACE – např. chymázou.
- Působením inhibitorů ACE či ARB dochází k přerušení negativní zpětné vazby, a tím i ke zvýšení plazmatických (případně tkáňových) koncentrací reninu, které mohou „přebít“ účinek výše uvedených léků.
- Renin se může rovněž navázat na specifické receptory v mesangiu a dalších strukturách. Tato vazba vede na jedné straně

k výraznému zvýšení konverze angiotensinogenu na angiotensin I, avšak na druhé straně ke stimulaci mitogen-aktivujících proteinových kináz ERK-1 a ERK-2. Na animálních modelech nefrotického syndromu lze prokázat, že působením inhibitorů ACE lze snížit glomerulární poškození a proteinurii, avšak současně dochází ke zhoršení tubulointersticiálních lézí (Hamming, 2006). Tyto důkazy svědčí ve prospěch přímého profibrotického působení reninu.

- Při dlouhodobější léčbě inhibitory ACE či ARB dochází k tzv. aldosteronovému escape fenoménu, tedy opětovnému zvýšení hladin aldosteronu, které následuje po jeho přechodném poklesu v počáteční fázi léčby.
- Působením ARB nedochází k blokádě receptorů AT₂, které mohou patrně hrát roli v zánětlivých procesech v ledvinách.

Kombinované terapie: vyšší účinnost, zvýšené riziko. Jednou z cest, jak dosáhnout vyššího stupně blokády RAAS bylo zavedení tzv. duální blokády kombinací inhibitorů ACE a ARB. Řada nefrologů zdůrazňuje příznivý účinek této kombinace léků na pokles proteinurie a zpomalení progresu renálního onemocnění. Bohužel dochází rovněž ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků, a to zvláště u vybraných skupin pacientů. Jinou možnou kombinací je přidání antagonisty receptoru pro aldosteron k léčbě samotným inhibitory ACE či ARB. V malých klinických studiích bylo přidáním spironolactonu či eplerenonu dosaženo dalšího poklesu proteinurie. Hlavní obavy představuje především nedostatečně ověřený dopad na dlouhodobou progresi ledvinového onemocnění a možný vývoj hyperkalémie.

Přímá inhibice reninu: staro-nová strategie inhibice RAAS. Zcela recentně byl v USA schválen pro léčbu arteriální hypertenze první přímý reninový inhibitor – aliskiren. Výzkum v oblasti DRI trvá sice již déle než 30 let, avšak zatím se pouze tento preparát dostal do fáze III klinických zkoušek. Aliskiren navozuje výraznou a dlouhodobou redukci plazmatické reninové aktivity (PRA) s průvodním poklesem angiotensinu I, angiotensinu II a aldosteronu (Nussberger, 2002). Předpokládá se, že časnou inhibicí reninu lze zamezit vzniku fenoménu „escape aldosteronu“. Průměrný poločas látky 24 hodin a 98% through to peak ratio umožňují podávat aliskiren v jedné denní dávce. Vzhledem k tomu, že ledvinami je vylučováno méně než 1 % látky, není třeba upravovat dávkování při poklesu renálních funkcí. Intrarenální koncentrace aliskirenu bývají vysoké. V monoterapii byl pozorován významný antihypertenzní účinek závislý na dávce. Při podání 150 mg aliskirenu bylo dosaženo obdobného poklesu TK jako při podání stejné denní dávky irbesartanu či 12,5 mg hydrochlorthiazidu. Přidání aliskirenu do kombinace s diuretiky, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE či ARB vedlo k dalšímu poklesu krevního tlaku. Tolerance léčby aliskirenem je velmi dobrá. Proti skupině s placebem došlo v malém počtu případů k vyššímu výskytu kašle či vzestupu sérových koncentrací urey či kreatininu.

Lepší renoprotektivní účinek při léčbě DRI? Podobně jako při léčbě inhibitory ACE či ARB má aplikace DRI za následek pokles renální vaskulární rezistence a vzestup průtoku krve ledvinami. Preferenční dilatace eferentní arterioly zajišťuje, že pokles filtrační frakce není provázen změnami v glomerulární filtraci a frakční exkreci sodíku. Kromě renoprotektivního účinku, obdobného jako při léčbě inhibitory ACE či ARB, přistupují u DRI navíc i možné příznivé účinky vázané na přímou inhibici reninu (suprese jeho profibrotického působení). Některé důkazy o příznivém účinku DRI na ledviny byly získány experimentálně (Shagdarsuren, 2005).

Závěr: Teoretické předpoklady předurčují DRI k tomu, aby zaujaly významnou úlohu po boku ověřených léků s nefroprotektivním účinkem, jakými jsou inhibitory ACE a ARB. Zda a kdy se tak skutečně stane, bude nyní záležet především na praktických zkušenostech s DRI, které jsou a budou získávány v několika probíhajících klinických studiích (AVOID, ALTITUDE).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Vstup každého nového léku na trh bývá prováděn odbornými diskusemi o přínosu nové látky v porovnání se stávajícími léčebnými alternativami – a jinak je tomu v případě aliskirenu. V něčem je však záležitost aliskirenu výjimečná – je prezentován přípravek z nové třídy antihypertenziv, jejíž vývoj si vyžádal značné úsilí a byl prováděn očekáváním, že vytvoří úspěšnou alternativu vůči stávajícím skupinám léků majícím schopnost inhibice RAAS a vyznačujícím se antihypertenzním a nefroprotektivním účinkem. Zatímco první úvahy o reninu jakožto logickém cíli možných snah o inhibici RAAS byly vzneseny již zhruba před 50 lety, byla realizace těchto snah a vývoj DRI úspěšně dovršeny teprve zcela recentně. Peripetie vývoje DRI, který se ocitl před několika lety ve stadiu „klinické smrti“, popsala v přehledovém článku Fischerová (Fisher, 2006). Popularita a úspěšnost obou velkých lékových tříd – inhibitorů ACE a ARB – způsobila přechodný pokles zájmu o hledání nových látek zasahujících tlumivě do RAAS. V dalším období se ukázalo, že tzv. duální blokádu RAAS za použití kombinace inhibitorů ACE a ARB lze patrně dosáhnout vyššího stupně nefroprotektivního účinku než podáním izolovaných látek samotných. To opětovně podnítilo zájem o hledání dalších cest, jak dosáhnout co nejúplnější blokády RAAS, a tedy i o vývoj DRI. Možností, jak dosáhnout suprese RAAS, je samozřejmě více. Kromě již zmínovaných látek skupiny inhibitorů ACE a ARB a popř. antagonistů receptoru pro aldosteron to jsou i látky ze skupiny beta-blokátorů. Ty snižují tvorbu plazmatického reninu přibližně o třetinu. Zcela jinou variantou přístupu k této problematice tvoří snahy o vakcinaci proti RAAS (Ambuhl, 2007). Vakcína proti angiotensinu II je v současné době technicky zvládnuta a prodělává klinické testování (klinické zkoušky III. fáze).

Hlavní přednosti aliskirenu – předpokládané a zčásti ověřené v preklinických či klinických testech, jsou v zásadě následující:

- účinnost na pokles TK srovnatelná s prověřenými třídami antihypertenzivních látek;
- nefroprotektivní účinek srovnatelného stupně jako u inhibitorů ACE či ARB;
- předpoklad vhodnějšího typu blokády RAAS vzhledem k zásahu na prvním stupni kaskády RAAS než u jiných inhibitorů, které mohou potencovat nežádoucí zpětnovazebné vztahy či metabolické cesty;
- přídavný „benefit“ v možné eliminaci profibrotického působení reninu;
- příznivý farmakologický profil;
- malý výskyt nežádoucích účinků a vysoká tolerance;
- předpoklad uplatnění jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě.

Aliskiren je v současné době testován ve dvou velkých klinických studiích. První z nich AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) je šestiměsíční studie hodnotící aliskiren přidáný do kombinace k losartanu u 500 nemocných s diabetem 2. typu a kontrolovanou hypertenzí, přičemž primárním cílovým kritériem jsou změny v poměru močové koncentrace albuminu a kreatininu. V nejbližších měsících se bude zahajovat další klinická studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy). Ta má zahrnout přibližně

6 000 osob s diabetem a má odpovědět na otázku, zda aliskiren u diabetických pacientů 2. typu s diabetickou nefropatií je schopen zpomalit rozvoj diabetických komplikací.

Nalézt správnou odpověď na provokativní otázku, zda jde v případě přímých inhibitorů reninu o začátek nové éry, či jen o variaci na staré téma, bude možno teprve s určitým časovým odstupem. Již dnes je však nepochybné, že schválení prvního DRI – aliskirenu – americkým regulačním úřadem (FDA) jako léku pro arteriální hypertenzi představuje mimořádný příslib a výzvu jak po stránce klinické, tak výzkumné.

Literatura

- Ambuhl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens* 2007;25:63–72.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
- Fisher NDL, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:592–599.
- Hamming I, Navis G, Kocks MJ, van Goor H. ACE inhibition has adverse renal effects during dietary sodium restriction in proteinuric and healthy rats. *J Pathol* 2006;209:129–139.
- Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006; 100:9–16.
- Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. *Hypertension* 2002;39:e1–e8.
- Rüster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2985–2991.
- Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, et al. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res* 2005;97:716–724.
- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49:12–26.

Mají opakované protokolární biopsie smysl v éře moderní imunosuprese?

Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, Knoll G, Lachance JG, Landsberg D, Shapiro J, Shoker A, Yilmaz S. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant* 2007;7:2538–2545.

V protokolárních biopsiích je akutní rejekce častým histologickým nálezem. Studie prováděné v jednotlivých centrech prokázaly, že léčba subklinické rejekce u nemocných léčených cyklosporinem, azathioprinem a steroidy zlepšuje výsledky transplantací ledvin. Výskyt subklinických rejekcí mezi prvním až třetím měsícem po transplantaci ledviny se u této imunosuprese pohyboval kolem 30 %. Následné studie s nemocnými léčenými cyklosporinem A a mykofenolát mofetilem (MMF) a steroidy ukázaly na snížení výskytu klinicky manifestních akutních rejekcí avšak výskyt subklinických rejekcí byl podobný. K podobným výsledkům dospěly i studie u nemocných s tacrolimem, azathioprinem a steroidy.

Tato multicentrická prospektivní studie měla za cíl ozřejmit výskyt subklinické rejekce v protokolárních biopsiích prováděných během prvních tří měsíců u nemocných po transplantaci ledviny léčených tacrolimem, MMF a steroidy a rovněž ověřit hypotézu, že léčba subklinické rejekce u těchto nemocných vede ke zlepšení morfologických nálezů.

Do studie bylo zařazeno celkem 240 nemocných z 11 kanadských transplantačních center a z USA. Studie se zúčastnili nemocní podstupující první nebo druhou transplantaci ledviny od zemřelého dárce mladšího než 65 let, nemocní měli frekvenci anti-HLA protilátek < 50 %. Nemocní byli randomizováni k pro-

vedení protokolárních biopsií v 1., 2., 3. a 6. měsíci (biopstická větve), anebo pouze k biopsii v 6. měsíci (kontroly). U všech štěpů byly provedeny biopsie „nulté hodiny“ před transplantací. Nemocní byli léčeni tacrolimem (zpočátku standardní dávkování, od 3. týdne hladiny 3–8 ng/ml), MMF (obvyklé dávkování) a steroidy (zpočátku 1 mg/kg, v prvním měsíci 20 mg, 10 mg v druhém měsíci a od třetího měsíce 5 mg/den). Rejekční epizody byly léčeny dvoutýdenní kúrou postupně snižovaným prednisone (počáteční dávka 200 mg). Biopsie byly prováděny pod ultrazvukovou kontrolou biotickou jehlou o tloušťce 18 G. Biopsie „nulté hodiny“ a v šestém měsíci byly analyzovány v centrální laboratoři.

Primárním cílem studie byl výskyt chronických změn, který byl definován jako součet skóre intersticiálních a tubulárních změn ($ci + ct > 2$) v šestém měsíci. Sekundárními cíli byla prevalence subklinické rejekce v šestém měsíci, výskyt klinicky manifestních akutních rejekcí a funkce štěpu v 6. měsíci.

Studii nakonec dokončilo 84 nemocných v biopstickém rameni a 98 nemocných v kontrolním rameni studie. Hlavními důvody vyřazení ze studie bylo odmítnutí souhlasu s biopsiemi, nedodržení protokolu, indukční imunosuprese apod.

Výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu, ztrát štěpů i úmrtí nemocných byl v obou skupinách podobný. Výskyt klinicky manifestní akutní rejekce v prvním měsíci byl 9 % v biopstickém rameni a 6,9 % v kontrolním rameni. Mezi prvním a šestým měsícem byly zjištěny tři akutní rejekce v biopstickém rameni a jedna rejekce v kontrolním rameni. Chronické změny před transplantací nebyly přítomny u 97 % štěpů, v obou skupinách bylo zastoupení morfologických změn v biopsii „nulté hodiny“ podobné. Subklinické rejekce se vyskytly u 4,6 % všech biopsií. Prevalence subklinické rejekce v šestém měsíci byla 9 % v biopstickém rameni a 6 % v kontrolním rameni studie. Hraniční změny byly méně časté. Průměrné skóre chronických změn ($ci + ct$) v šestém měsíci bylo 1,17 v biopstickém rameni a 0,79 v kontrolním rameni ($p = 0,09$). Podobný byl i výskyt primárního cíle studie – součet chronických změn $ci + ct > 2$ byl zastoupen v obou skupinách podobně (34,8 % v biopstickém rameni a 20,5 % v kontrolním rameni). Chronické skóre se pochopitelně významně zvýšilo v biopsii v šestém měsíci oproti biopsii „nulté hodiny“, přičemž zhoršení bylo významnější v biopstickém rameni studie. Mnohorozměrová analýza ukázala, že zhoršení chronického skóre po transplantaci závisí na věku dárce, pohlaví příjemce, opožděném rozvoji funkce štěpu a renální funkci dárce stejně tak, jako na biopstickém rameni studie. Je ale důležité poznamenat, že jenom 27 % změn bylo možno vysvětlit výše uvedenými faktory. Renální funkce (sérový kreatinin a kreatininová clearance) a proteinurie byly v obou skupinách podobné. Krvácení po biopsii se vyskytlo v 0,9 % případů a nemělo závažné následky.

Hlavním nálezem této studie tak bylo zjištění, že protokolární biopsie prováděné v prvních třech měsících nepředstavují v půlročním sledování výhodu oproti konzervativnímu postupu u nemocných s malým imunologickým rizikem léčených tacrolimem, MMF a steroidy.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Protokolární biopsie představují užitečný nástroj k monitoraci transplantované ledviny. Vysoký výskyt subklinické rejekce v biopsiích byl dáván do souvislosti s pozdějším výskytem chronických změn odpovídajících chronické transplantaci nefropatii dle starší terminologie

(Rush et al., 1998). Alloantigen dependentní mechanismy jsou dnes považovány za jednoznačně nejdůležitější procesy ovlivňující dlouhodobé výsledky transplantací ledvin. Proto léčba subklinické rejekce může ovlivnit osud transplantované ledviny. Neexistuje ale příliš mnoho důkazů o tom, že tomu tak ve skutečnosti je. Studie zahrnovaly nemocné s vysokým imunologickým rizikem s vyšší frekvencí protilátek proti HLA nebo transplantace od starších a marginálních dárců. Výše uvedená komentovaná studie se od těch předchozích liší v několika momentech. Předně je tato studie multicentrická a za primární cíl byl zvolen součet chronických změn podle Banffské klasifikace. Nemocní v této studii měli také velmi nízký výskyt anti-HLA protilátek před transplantací (2 %) a ledviny od starších dárců nebyly použity. Jednalo se tak o velmi selektovanou skupinu nemocných s malým rizikem a s relativně kvalitním štěpem. V této skupině byl výskyt subklinické rejekce po transplantaci malý – do 5 %. Léčba těchto subklinických rejekcí steroidy nezlepšila histologické nálezy ani funkční parametry oproti kontrolní skupině. Toto zjištění je ale limitováno šestiměsíčním intervalem. Jak tomu bude po dvou až pěti letech, není jasné. Výsledky jsou také zjevně ovlivněny malým souborem – subklinické rejekce se vyskytly celkem jen u 12 nemocných v šestém měsíci po transplantaci.

Naše poznatky z tříměsíčních protokolárních biopsií svědčí o 12% výskytu subklinické rejekce u neselektované populace nemocných léčených inhibitory kalcineurinu a MMF se steroidy. Na podkladě poznatků studie Rushe a spol. lze soudit, že efekt léčby subklinické rejekce by mohl být znát u nemocných s vysokým imunologickým rizikem. Jistě by bylo zajímavé znát výskyt subklinické rejekce u marginálních dárců.

Jsou tedy protokolární biopsie překonanou metodou? Domnívám se, že tomu tak rozhodně není. Kromě monitorace výskytu subklinické rejekce slouží protokolární biopsie prováděné na konci adaptačního období po transplantaci ledviny (3.–6. měsíc) ke zhodnocení dosavadního průběhu transplantace. Je nutné dát do kontextu podávanou imunosupresi, aktuální histologický obraz, proběhlé infekce, historii nádorů apod. Protokolární biopsie představují bezpečnou metodu. Řada center dokonce provádí protokolární biopsie ambulantně s krátkodobým klidem na lůžku (Schwarz et al., 2005). I v této studii byly krvácivé komplikace raritní.

Na základě této studie lze zpochybnit význam opakovaných protokolárních biopsií u nemocných s malým imunologickým rizikem léčených současnou moderní imunosupresí. Nelze ale zpochybnit význam opakovaných protokolárních biopsií u nemocných s vysokým imunologickým rizikem. Každopádně protokolární biopsie na konci adaptačního období zůstávají standardní metodou v péči o nemocné po transplantaci ledviny.

Literatura

Rush DN, Nickerson P, Cough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection. A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2129–2134.
Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, et al. Safety and adequacy of protocol biopsy. *Am J Transplant* 2005;5:1992–1996.

Monitorace léčby mykofenolát mofetilem

Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, de Ligny BH, Rostaining L, Thervet E, Szlag JC, Rerolle JP, Roussez A, Touchard G, Marquet P. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2496–2503.

Léčba většinou současných imunosupresivních preparátů je řízena cílovými hladinami. Mykofenolát mofetil (MMF) je na

druhou stranu používán ve fixním dávkování 2 g/den. Přesto MMF má vlastnosti podobné ostatním preparátům – má vysokou interindividuální a intraindividuální variabilitu. Jeho expozice se při stejném dávkování liší mezi pacienty až desetinásobně. Při dlouhodobém používání se po 3–6 měsících u některých nemocných zvýší jeho biologická dostupnost o 50–100 %. Farmakokinetika MMF je velmi komplexní a je ovlivněna řadou faktorů. Patří mezi ně funkce ledvin a jater, plazmatické koncentrace albuminu, současné užívání ostatních imunosupresiv. Současné podávání cyklosporinu vede například ke snížení koncentrace mykofenolové kyseliny (MPA). Recentně existují studie ukazující na výhody podávání nízkých dávek inhibitorů kalcineurinu nebo sirolimu s fixními dávkami MMF. Existuje tak riziko, že při fixním podávání MMF může dojít k nechtěnému snížení jeho koncentrací a ke snížení úrovně imunosuprese. Studie, které byly provedeny po registraci MMF, prokázaly, že jeho vyšší expozice (měřená plochou pod křivkou AUC) je spojena s rizikem vzniku nežádoucích účinků léku stejně tak, jako jeho nižší expozice je zase spojena s rizikem akutní rejekce. Některá centra uplatňují podávání MMF řízené pomocí AUC mezi 30–60 mg · h/l. Přestože je monitorace AUC technicky obtížná, existuje metoda s věrohodným odhadem AUC kyseliny mykofenolové, která využívá pouze tři měření jejich koncentrací.

Tato studie ukazuje výsledky multicentrické studie APOMYGRE (Adaptation de Posologie du MMF en Greffe Rendle), která porovnávala fixní dávkování se skupinou sledující koncentrace. Studie byla otevřená a multicentrická a zúčastnilo se jí 137 nemocných, kteří byli randomizováni k léčbě MMF dle fixního dávkování nebo dle jeho koncentrací. Spolu s MMF byli nemocní léčeni indukci basiliximabem a metylprednisolonem. Udržovací imunosuprese sestávala z cyklosporinu A a steroidů, které byly postupně redukovány a posléze vysazeny. Léčba cyklosporinem A byla řízena jeho koncentracemi po dvou hodinách po dávce (C2). V obou skupinách byla léčba zahájena dávkou 2 × 1 g. Koncentrace MPA byly měřeny metodou HPLC 7. a 14. den a dále 1., 3., 6. a 12. měsíc. Plocha pod křivkou byla počítána na podkladě koncentrací MPA odebraných 20 minut po podání a dále po jedné a třech hodinách. Cílové hodnoty AUC MPA byly 40 mg · h/l. Minimální dávka MMF byla podle tohoto monitorování 2 × 250 mg, nejvyšší dávky pak byly 2 × 2 g.

Autoři zjistili, že v prvním měsíci užívali nemocní léčení podle AUC MPA v 82 % větší dávku než 2 g/den, ve třetím měsíci to bylo 51 % nemocných. V šestém měsíci užívalo v této skupině 48 % nemocných dávky nižší než 2 g/den. Sedmý den, kdy bylo poprvé provedeno měření AUC MPA, dosáhlo cílových hodnot minimum nemocných. Od 14. dne pak byla expozice MPA významně vyšší u nemocných léčených podle AUC než s fixním dávkování. Po prvním měsíci pak mělo 5–21 % nemocných AUC MPA vyšší než doporučená 60 mg · h/l. Biopicky ověřená akutní rejekce se vyskytla jen pěti (7,7 %) nemocných ve skupině léčené podle AUC MPA, kdežto u 16 (24,6 %) nemocných léčených fixním dávkování MMF ($p < 0,01$). Akutní rejekce II. stupně se vyskytla u dvou nemocných ve skupině léčené podle AUC MPA, kdežto u sedmi léčených fixními dávkami MMF. Během prvního roku byl kumulativní výskyt akutních rejekcí významně nižší ve skupině léčené podle AUC MPA. Žádná rejekce do třetího měsíce po transplantaci se nevyskytla u nemocných, kteří měli AUC MPA > 45 mg · h/l. Po třetím měsíci to však již neplatilo. Úmrtí nemocných, selhání štěpu nebo vysazení MMF bylo v obou

větvích studie podobné. Kortikosteroidy se podařilo úspěšně vysadit u 83 % nemocných. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách podobný. Nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu CMV nebo bakteriálních infekcí. Ve skupině léčené podle AUC MPA bylo více herpetických infekcí. Nebyly ani pozorovány rozdíly v koncentracích hemoglobinu, počtu leukocytů nebo v proteinurii. Na konci studie autoři pozorovali trend k lepší renální funkci (odhadnuté pomocí sérové koncentrace kreatininu a clearance kreatininu).

Tato studie ukázala, že léčba MMF pomocí měření plochy pod křivkou umožňuje rychlejší dosažení terapeutických koncentrací kyseliny mykofenolové, což vede ke snížení výskytu akutních rejekcí při imunosupresi s vysazením kortikoidů a s nižším dávkování cyklosporinu A.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Mykofenolát mofetil je prodrug mykofenolové kyseliny, která je aktivním imunosupresivem. MMF má natolik komplexní farmakokinetiku, že často během prvních několika měsíců po transplantaci je expozice MPA nižší než v delším období po transplantaci. Tyto nižší koncentrace mohou být způsobeny renální dysfunkcí nebo úreči vedoucí ke snížené vazbě mykofenolové kyseliny k albuminu a její snadnější eliminaci. MMF je typickým příkladem léků, které mají být podávány podle monitorování terapeutických koncentrací. Vzhledem k obecně nízkému výskytu akutních rejekcí po transplantaci ledviny je otázkou, zda je možno ještě více snížit výskyt akutních rejekcí a přitom nezvýšit nemocné riziko vzniku nežádoucích účinků spojených se zvýšenou imunosupresí. Dobrou korelaci ke vzniku akutních rejekcí představuje 12hodinová plocha pod křivkou mykofenolové kyseliny (AUC MPA), ale bohužel nikoli pouze změření údočních hladin (C0) tak, jako je tomu u tacrolimu nebo cyklosporinu A. Minimální AUC MPA má být větší než 30 mg · h/l u nemocných léčených cyklosporinem, MMF a steroidy. Předchozí studie nebyly randomizované (Kiberd et al., 2004). Výše uvedená studie Le Meura popisuje výsledky randomizované a prospektivní studie, kdy monitorace pomocí AUC MPA vedla k významnému snížení výskytu akutních rejekcí. Na druhou stranu ale došlo ke zvýšení výskytu herpetických infekcí. Nebylo tak zjevné dosaženo původního cíle monitorování – snížení výskytu rejekcí bez nežádoucích účinků. Je velmi zajímavou otázkou, zda by ke zlepšení výsledků došlo při daleko jednodušším zvýšení dávek MMF. Rovněž by bylo zajímavé zjistit, jaké by byly výsledky, byl místo cyklosporinu A použit tacrolimus, který se recentně používá u většiny nemocných v USA i v Evropě. Je tedy nyní čas na monitorování léčby MMF? Na jednoduchou otázku bohužel asi neexistuje jednoduchá odpověď. Je jenom jasné, že monitoraci léčby MMF je možno uplatnit jen v některých centrech, která budou mít dost kapacit uskutečnit náročná měření, jejichž výsledky budou interpretovat lékaři dobře znalí této problematiky. Je možno usoudit na podobnost s měřením koncentrací C2 cyklosporinu. Toto měření je velmi náročné na přesnost, a proto je uplatňováno jenom u některých nemocných nebo v menších centrech. Měření plochy pod křivkou mykofenolové kyseliny se tak sotva stane rutinní metodou používanou ve většině center. Za zmínku ale stojí úvaha o vyšším dávkování mykofenolát mofetilu v prvním měsíci po transplantaci ledviny.

Literatura

Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, et al. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4: 1079–1083.

Testové otázky: Přesvědčte se, jak pozorně jste četli toto číslo – zkuste zodpovědět naše otázky

Je možné zpomalit progresi renální insuficience léky inhibujícími renální fibrózu?

1. Pirfenidon snižuje renální fibrózu:

- a) ovlivněním renální hemodynamiky
- b) snížením proteinurie
- c) snížením exprese TGF β
- d) snížením exprese relaxinu

2. Účinek pirfenidonu na rychlost ztráty glomerulární filtrace:

- a) lze prokázat až po více než roce léčby
- b) se při delším podávání snižuje
- c) lze prokázat jen u pacientů, kteří nejsou léčeni inhibitory ACE
- d) lze prokázat jen u pacientů dlouhodobě léčených nízkomolekulárním heparinem

3. Renální fibróza:

- a) je zcela ireverzibilní proces
- b) může regredovat při podávání kostního morfogenetického proteinu-7 (BMP-7) nebo růstového faktoru pro hepatocyty (HGF)
- c) je obvykle histologicky charakterizována transdiferenciací fibroblastů na epitelové buňky
- d) je patogeneticky zcela odlišná od plicní fibrózy a TGF β v ní nehraje významnou roli

Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí prediktorem progresu

4. Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23):

- a) zvyšuje sérové koncentrace parathormonu
- b) snižuje sérové koncentrace parathormonu
- c) zvyšuje renální produkci kalcitriolu
- d) snižuje parathormonem indukovanou fosfaturii

5. Sérové koncentrace FGF23:

- a) stoupají až u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4–5)
- b) jsou zvýšeny již u pacientů s mírným snížením glomerulární filtrace (CKD 2)
- c) korelují těsně se sérovými koncentracemi kalcitriolu
- d) jsou zvýšeny zejména u pacientů s hypofosfatémií

6. Proteomické vyšetření moči:

- a) je možné pouze u pacientů s nefrotickou proteinurií
- b) není přínosné u pacientů s chronickou renální insuficiencí
- c) může pomoci najít biomarkery specifické pro jednotlivé glomerulopatie
- d) je dnes již standardizované a dostupné ve většině biochemických laboratoří

7. Při proteomickém vyšetření moči:

- a) nelze odlišit posttranslační modifikace (např. glykaci) močových bílkovin

- b) nelze odlišit nativní proteiny od jejich degradačních produktů
- c) nelze odlišit plazmatický, resp. renální původ nalezených bílkovin
- d) nenacházíme u zdravých jedinců žádné bílkoviny, ani jejich degradační produkty

Nové poznatky o nefrogenní systémové fibróze

8. Nefrogenní systémová fibróza se také někdy označuje jako:

- a) nefrogenní systémová sklerodermie
- b) nefrogenní systémová dermatopatie
- c) nefrogenní fibrotizující dermatopatie

9. Nefrogenní systémová fibróza je způsobena u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 po podání:

- a) hyperosmolárních ionizujících kontrastních látek
- b) gadolinia
- c) isoosmolárních neionizujících kontrastních látek

Akutní renální selhání vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin

10. Jaká je nejčastější příčina ARF u nemocných podstupujících náhradu funkce ledvin?

- a) sepsa
- b) dehydratace
- c) neurotoxické léky

11. Které faktory vedly nejčastěji k nutnosti zahájit očišťovací metodu?

- a) vysoké koncentrace urey a kreatininu
- b) plicní edém
- c) hyperkalémie

Akutní poškození ledvin: změna nomenklatury, definice a epidemiologie

12. Při hodnocení AKI dle RIFLE kritérií je rozhodující stanovení:

- a) sérové koncentrace kreatininu
- b) diurézy
- c) obojího v závislosti na čase
- d) retence tekutin

Referenční hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace v závislosti na věku a pohlaví

13. Pro výpočet MDRD je klíčové:

- a) přesné stanovení sérového kreatininu
- b) přesné stanovení močového kreatininu
- c) příjem proteinů v dietě
- d) přesná anamnéza

Riziko výskytu karcinomu u nemocných s membranózní glomerulopatií

14. Výskyt maligních tumorů se u nemocných s membranózní glomerulopatií vyskytuje:

- a) stejně často jako u běžné populace
- b) přibližně 20krát častěji než u běžné populace
- c) dle různých pramenů 2–10krát ve srovnání s běžnou populací

15. Ve skupině nemocných s membranózní glomerulopatií se vyskytují zhoubné nádory především u nemocných:

- a) kteří mají vyšší proteinurii
- b) kteří mají nižší glomerulární filtraci
- c) kteří jsou vyššího věku

Představují přímé reninové inhibitory začátek nové éry?

16. Představitel přímých reninových inhibitorů aliskiren má následující vlastnosti:

- a) ve značné míře je vylučován ledvinami

- b) při jeho použití je dosahováno nízkých intrarenálních koncentrací
- c) je provázen poměrně nízkým výskytem nežádoucích účinků

17. U přímých reninových inhibitorů lze předpokládat:

- a) nižší antihypertenzní účinek, avšak srovnatelný nefroprotektivní účinek jako u inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II
- b) vyšší antihypertenzní účinek, avšak nižší nefroprotektivní účinek než u inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II
- c) antihypertenzivní účinek srovnatelný s prověřenými třídami antihypertenzních látek, nefroprotektivní účinek srovnatelného stupně jako u inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a výhodnější druh blokády systému renin-angiotensin-aldosteron

Správné řešení z minulého čísla:

1 b, 2 a, 3 b, 4 b, 5 c, 6 c, 7 c, 8 c, 9 c, 10 c