

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VII Číslo 3

Červen 2009

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

### Členové:

**Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.**

I. interní klinika FN, Plzeň

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

Klinika gerontologická a metabolická FN, Hradec Králové

**Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN**

II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Teplán, DrSc.**

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**MUDr. Štefan Vítko, CSc.**


Transplantcentrum IKEM, Praha

## Informační bulletin

### Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **SV** Süddeutscher Verlag

## Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

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

## Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2009

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

- *Perspektivy: Léčba diabetické nefropatie – co přinesly nové poznatky z roku 2008?* ..... 34
- *Prospektivní studie vyšetřující volitelnost metody náhrady funkce ledvin* ..... 36
- *Význam zvýšené koncentrace CRP pro erytropoiesu* ..... 37
- *Periferní vaskulární kalcifikace u hemodialyzovaných pacientů* ..... 38
- *Mykofenolát mofetil je v indukční léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosamid*..... 39
- *Léčba lupusové membranózní nefropatie cyklosporinem*..... 41
- *Konkrementy v ledvinách a riziko vzniku chronického onemocnění ledvin* ..... 42
- *Výběr optimálního vzorce pro stanovení renálních funkcí z hlediska predikce mortality u starších osob* ..... 43
- *Nové poznatky o léčbě akutní humorální rejekce* ..... 45
- *Příjem fruktózy a vitamínu C neovlivňuje riziko vzniku hypertenze*..... 46
- *Hypotenze, léčba antibiotiky a akutní poškození ledvin v sepsi: „time is of the essence“*..... 47
- *Výběr z Nature Medicine*..... 48



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



Česká  
Transplantační  
Společnost

www.transplant.cz

## Perspektivy: Léčba diabetické nefropatie – co přinesly nové poznatky z roku 2008?

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

**M**ikroalbuminurie (MAU) a proteinurie (makroalbuminurie) jsou důležitými markery jak pro časnou diagnostiku diabetické nefropatie (DN), tak i pro monitoraci jejích pokročilých fází. Pacienti s diabetes mellitus (DM) 1. typu mají přibližně 20–50% riziko vývoje chronického selhání ledvin vyžadující náhradu renální funkce dialýzou či transplantací. Primárním cílem léčby pacientů s DM 1. typu je tudíž prevence nebo oddálení mikrovasculárních komplikací, tedy diabetické retinopatie a diabetické nefropatie. Na rozdíl od diabetiků 2. typu lze v posledních dvou dekádách pozorovat výrazné snížení prevalence DN u pacientů s DM 1. typu, což je nepochybně důsledkem intenzivnější léčby hyperglykémie, arteriální hypertenze a hyperlipoproteinémie. Je ale pravdou, že u řady diabetiků 1. typu se DM manifestuje již v raném (dětském) věku, kdy striktní kontrola výše uvedených parametrů je těžší na rozdíl od pacientů věku zralejšího (Scherntaner, 2009).

### Prevence vzniku mikroalbuminurie při léčbě ARB – co přinesly výsledky studie DIRECT

Podle některých hypotéz se předpokládá, že léčba antihypertenziv, a zejména léčba inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS), by mimo svého hlavního efektu, tedy kontroly krevního tlaku (TK), měla dále pozitivně ovlivňovat diabetické mikrovasculární komplikace, nezávisle na absolutním snížení krevního tlaku (Parving et al., 2008). Ve studii DIRECT (DIabetic RETinopathy Candesartan Trial) bylo celkem 5 231 pacientů s DM 1. i 2. typu randomizováno k podávání placebo či léčbě candesartanem (blokátorem receptorů pro angiotensin II [ARB]) v dávce 32 mg denně. Pacienti, v době zařazení všichni normoalbuminuričtí, normotenzní či s farmakologicky kontrovanou hypertenzí lehkého stupně, byli sledováni čtyři roky. Primárními sledovanými ukazateli studie byla prevence vzniku a progresu diabetické retinopatie u diabetiků 1. typu a její progresu či regrese u diabetiků 2. typu. Ačkoli u pacientů s DM 1. typu candesartan snižoval incidenci retinopatie, autoři nepozorovali žádný dopad na progresi retinopatie (Chaturvedi et al., 2008; Sjölie et al., 2008). Naopak u diabetiků 2. typu vedlo užívání candesartanu u pacientů s mírnou nebo středně pokročilou retinopatií k navození její regrese, ale nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění progresu. Z pohledu nefrologa je zajímavější efekt této léčby na rozvoj MAU, přestože tyto údaje zatím nebyly dosud definitivně publikovány (Scherntaner, 2009). V kombinované kohortě diabetiků 1. i 2. typu byli sledováni pacienti s věkovým průměrem 40 roků a průměrnou dobou trvání DM devět let. Průměrné hodnoty HbA<sub>1c</sub> byly relativně vysoké (vstupně 8,3 %) a v průběhu studie se podstatněji nezměnily. Většina pacientů (77 %) byla normotenzní (TK 118/74 mm Hg) a i u zbylých (23 %) pacientů s hypertenzí byla poměrně dobrá kontrola TK (139/79 mm Hg). Přestože candesartan snížil průměrný TK o 3,6/2,7 mm Hg, autoři studie nepozorovali významný účinek blokady RAS na výskyt MAU. Riziko vzniku MAU u normoalbuminurických pacientů bylo sníženo jen o pouhých 5 % během 4,4 roku trvajícího sledování (hazard ratio [HR] 0,95; 95% IS 0,78–1,16; p = 0,1). Je ale zajímavé, že celkově byla incidence MAU mnohem nižší (asi o 9 % během pěti let), než se očekávalo na podkladě studií z minulých let.

### Snížení rizika diabetické nefropatie u DM 2. typu lepší kontrolou TK a hyperglykémie – výsledky studie ADVANCE

Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial) autoři zkoumali účinek obvyklého snížení TK a intenzivní kontroly glykémie u celkem 11 140 pacientů s DM 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem (Patel et al., 2007; ADVANCE Collaborative Group, 2008). Vstupní parametry byly následující: DM trval v průměru osm let, průměrný TK byl 145/81 mm Hg a průměrný HbA<sub>1c</sub> byl 7,2 %. Na konci sledovaného období (průměr 4,3 roku) došlo ve skupině intenzivně léčených pacientů (perindopril a indapamid) ve srovnání se skupinou standardně léčených pacientů k poklesu průměrného TK o 5,6, resp. 2,2 mm Hg. Relativní riziko vzniku těžkých makro- a mikrovasculárních komplikací bylo sníženo o 9 % (p = 0,04) a celková mortalita o 14 % (p = 0,025). Pacienti ve skupině s intenzivní kontrolou TK byli dále spojeni s významným 21% snížením výskytu všech renálních sledovaných ukazatelů studie (p < 0,0025), s hraničně významným snížením rizika vzniku nové nebo zhoršení stávající nefropatie (3,3 % vs. 3,9 %; snížení relativního rizika o 18 %; p = 0,055) a významným snížením rozvoje MAU (19,6 % vs. 23,6 %; p < 0,0001). Intenzivní kontrola glykémie ve srovnání se skupinou pacientů s běžnou kontrolou glykémie (hodnoty HbA<sub>1c</sub> na konci studie byly 6,4 % vs. 7,0 %) vedla k významnému snížení renálních sledovaných ukazatelů, včetně vzniku nové nebo zhoršení již přítomné nefropatie (HR 0,79; p = 0,006) a vzniku nově přítomné MAU (HR 0,91; p = 0,02). Nejvýznamnější prospěch pro pacienta, asociovaný s intenzivní kontrolou glykémie, však byl pozorován na vznik makroalbuminurie (2,9 % vs. 4,1 % u standardně volených kontrol; HR 0,70; p < 0,0001), ale nikoli z pohledu parametru zdvojnásobení sérového kreatininu (1,2 % vs. 1,1 %). Nicméně nejpozoruhodnější skutečností byl nález snížení výskytu nové či zhoršení již přítomné nefropatie o 33 % (p = 0,005).

### Progrese z fáze mikroalbuminurie do fáze proteinurie při léčbě inhibitory ACE

Výsledky nedávno provedených studií prokázaly, že MAU regreduje zpět do normoalbuminurie minimálně u poloviny pacientů s DM 1. typu (Perkins et al., 2003). Současně více klinických studií prokázalo účinnost podávání inhibitoru ACE na zpomalení progresu MAU do fáze proteinurie a na zpomalení zhoršování renální funkce u pacientů s proteinurií (Giorgino, 2004; Beulens, 2008; Mathiesen, 1999). Na druhou stranu je ovšem pravda, že progresu MAU je často pozorována navzdory zavedené léčbě inhibitory ACE, kdy hlavní determinanty progresu představují nedostatečná kontrola glykémie a hypercholesterolémie. Ve studii EURODIAB, ve které bylo po dobu sedmi let sledováno celkem 352 mikroalbuminurických diabetiků 1. typu, progredovalo do fáze proteinurie 13,9 % pacientů, dalších 35,5 % zůstalo mikroalbuminurických a zbylých 50,6 % regredovalo do normoalbuminurie. Nezávislým rizikovým faktorem progresu do makroalbuminurie byly hodnoty HbA<sub>1c</sub> (7,9 % vs. 6,8 %; p = 0,004) a močová exkrece albuminu (AER) (64,4 vs. 44,9 µg/min; p = 0,0001). Hodnoty TK u pacientů progredujících do proteinurie nebyly vyšší ve srovnání s těmi, kteří neprogredovali (127 ± 19 vs. 125 ± 17,8 mm Hg; p = NS), zatímco hodnoty HbA<sub>1c</sub> u progredujících pacientů byly výrazně vyšší již v době zahájení studie (7,9 ± 2,0 %

vs.  $6,8 \pm 1,8$  %;  $p = 0,004$ ). Po sedmi letech sledování byl systolický TK významně vyšší u pacientů progredujících do proteinurie ( $136 \pm 22$  mm Hg) ve srovnání s pacienty, kteří zůstali mikroalbuminurici ( $125 \pm 21$  mm Hg) či regredovali do normoalbuminurie ( $120 \pm 18$  mm Hg) ( $p < 0,01$ ). Jak bylo možné předpokládat, signifikantně ( $p < 0,001$ ) více pacientů bylo léčeno antihypertenzní medikací ve skupině progredujících do proteinurie (57 %) ve srovnání s pacienty neprogredujícími (42 %) či regredujícími do normoalbuminurie (24 %). Progrese byla pozorována i přesto, že 88 % z těchto pacientů bylo léčeno inhibitory ACE. Zajímavostí bylo zjištění, že mírná konzumace alkoholu (30–210 g/týden) ve srovnání s abstinenty či minimální konzumací alkoholu vedla k významnému ( $p = 0,008$ ) snížení rizika progrese do proteinurie.

Další nedávno provedená desetiletá observační studie zahrnující celkem 373 diabetiků 1. typu, potvrdila, že významné procento mikroalbuminurických pacientů progreduje do fáze proteinurie navzdory léčbě inhibitory ACE (Ficociello et al., 2007). Tato studie dále demonstrovala i význam chronické hyperglykémie jako hlavního determinanty glomerulárního poškození (i přes léčbu inhibitory ACE). Toto zjištění může být výsledkem snížené adherence pacientů k léčbě či nedostatečné biologické účinnosti této medikace.

### **Je duální blokáda RAS pomocí ARB a inhibitoru reninu lepší než pomocí inhibitorů ACE a ARB – poznatky ze studií ONTARGET a AVOID**

Studie CALM, ve které autoři vyšetřovali účinky duální blokády RAS při léčbě candesartanem a lisinopilem u pacientů s hypertenzí, MAU a DM 2. typu, přinesla slibné výsledky jak ve smyslu účinného snížení TK, tak snížení MAU (Mogensen, 2000). Tyto výsledky však již nebyly potvrzeny v následných rozsáhlejších studiích. Ve studii IMPROVE, která zjišťovala účinek léčby ramipilem a irbesartanem u 405 diabetiků s hypertenzí, nebylo snížení MAU ve skupině pacientů léčených duální blokádou vyšší než ve skupině léčené pouze inhibitory ACE (Bakris, 2007). V další studii ONTARGET (ONgoin Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (Mann, 2008) zkoumající účinek duální blokády RAS bylo zahrnuto celkem 25 620 pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi či diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem ( $n = 6\,982$ ), kteří byli sledováni po dobu pěti let. Dosažení primárních sledovaných ukazatelů celkově (vstup do dialýzy, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu či úmrtí) bylo stejné pro telmisartan (13,4 %) i ramipril (13,5 %), ale bylo vyšší při jejich kombinované léčbě (14,5 %; HR 1,09;  $p = 0,037$ ). Vstup do dialýzy či zdvojnásobení koncentrace kreatininu bylo stejné u telmisartanu i ramiprilu (2,21 % vs. 2,03 %), ale vyšší u kombinované léčby (2,49 %; HR 1,24;  $p = 0,038$ ). Naopak zhoršení kalkulované glomerulární filtrace (eGFR) bylo méně patrné při léčbě ramipilem než telmisartanem ( $-2,82$  vs.  $-4,12$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ) či u kombinované léčby ( $-6,11$ ;  $p < 0,0001$ ), současně však zhoršení MAU bylo méně patrné při léčbě telmisartanem ( $p = 0,004$ ) či kombinované terapii ( $p = 0,001$ ) než u ramiprilu. Výsledky byly podobné pro podskupinu diabetiků i non-diabetiků. Autoři tedy studii ukončili se závěrem, že u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem je „renální“ účinek léčby telmisartanem stejný jako u ramiprilu, a ačkoli kombinovaná léčba vedla k výraznějšímu snížení proteinurie než monoterapie, celkově zhoršovala renální výstupy studie, a proto by kombinovaná léčba v této skupině pacientů neměla být doporučována.

Další studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), jejíž výsledky byly publikovány v loňském roce (Parving et al., 2008), zkoumala renoprotektivní účinek duální blokády

RAS navozené přidáním aliskirenu (přímý inhibitor reninu) v dávce 300 mg denně k zavedené léčbě losartanem v dávce 100 mg denně celkem u 599 diabetiků 2. typu s nefropatií a hypertenzí. Tato léčba (ve srovnání s podáním placeba) vedla ke snížení průměrné hodnoty poměru močového albuminu/kreatininu o 20 % ( $p < 0,001$ ), přičemž nebyl patrný významný rozdíl v hodnotě TK mezi oběma skupinami. Výsledky studie však vedly k některým kritickým připomínkám (Scherntanner, 2009). Skutečnost, že kombinovaná léčba snižovala u 24,7 % pacientů poměr močového albuminu/kreatininu o 50 % či více, vedla k úvahám, že významná část pacientů nemusela vůbec odpovídat na inhibici reninu. Dále, krevní tlak u pacientů byl měřen jen jednorázově, nikoli během 24 hodin (ABPM), takže nelze vyloučit významné rozdíly v hodnotách denního/nočního TK mezi oběma skupinami. Konečně, u zařazených pacientů byla poměrně špatná kontrola diabetu ( $HbA_{1c}$   $8,0 \pm 1,5$  %), takže nelze vyloučit, že aliskiren by mohl být účinnější při dostatečně efektivní kontrole glykémie.

### **Závěr**

Patogeneze diabetické nefropatie je multifaktoriální proces a je nepochybné, že RAS v ní hraje jednu z nejdůležitějších rolí. Stupeň MAU, resp. proteinurie, je úzce spjat nejen s progresí DN, ale i s výskytem kardiovaskulárních příhod. Je zřejmé, že snížení proteinurie je spojeno nejen se zpomalením poklesu glomerulární filtrace, ale i se zlepšením kardiovaskulární prognózy pacientů s DN a arteriální hypertenzí. Vyhledky diabetiků s MAU či proteinurií se během posledních dvou dekád značně zlepšily, nepochybně i díky časnému agresivnímu snižování TK a blokáde RAS. Stále je však zapotřebí zdokonalovat strategie pro prevenci DN a její progrese do chronického selhání ledvin.

### **Literatura**

- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
- Bakris GL, Ravid O, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879–885.
- Beulens JW, Kruidhof JS, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of microvascular complications in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2008;51:1631–1638.
- Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:461–469.
- Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2004;47:1020–1028.
- Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al., DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394–1402.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
- Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, et al. Randomised, controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in, normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999;319:24–25.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440–1444.
- Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's the kidney*. 8th ed., vol. 2. Philadelphia: Elsevier, 2008:1265–1298.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al., AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–2293.
- Scherntanner G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:396–399.
- Sjölie AK, Klein R, Porta M, et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385–1393.



## Prospektivní studie vyšetřující volitelnost metody náhrady funkce ledvin

Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD, Brouillette J, Takano T, Barre PE, Mittal BV, Singh A, Firanek C, Story K, Finkelstein FO. A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:555–561.

**P**roblematika výběru metody náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) samotným pacientem patří mezi témata odborníky často diskutovaná. Většina autorů se shoduje v tom, že pacient by měl být aktivně zapojen do procesu výběru metody RRT. Obecná shoda panuje i v tom, že nejvhodnější metodou RRT je transplantace ledviny. Nedostatek orgánů, stárnutí dialyzované populace a nárůst přítomných komorbidit, zejména kardiovaskulárních, však představují hlavní limity k podstoupení transplantace u většiny pacientů. Na výběru metody RRT se zcela nepochybně podílí i řada nemedicínských faktorů, o čemž svědčí výrazná variabilita výběru metody RRT mezi jednotlivými centry i zeměmi. Nelze ani vytvořit definitivní doporučení (guidelines), jak postupovat, vzhledem k tomu, že ve skutečnosti je k dispozici jen málo objektivních dat získaných na podkladě prospektivních studií. Navíc není ani konsensus v posuzování jednotlivých kritérií, která rozhodují o metodě RRT.

Další otázkou je podíl pacientů léčených některou z metod domácích RRT. Zkušenosti z USA potvrzují fakt, že jen minimální procento pacientů je léčeno tímto způsobem, ačkoli z různých přehledů je jasné, že podle názoru nefrologů by pro provádění RRT v domácím prostředí bylo vhodných asi 45–55 % pacientů.

Jednou ze základních podmínek umožnění výběru metody RRT pacientem je jeho včasné odeslání do péče nefrologa. Jen tak může pacient absolvovat dostatečně podrobné a názorné poučení o každé jednotlivé metodě RRT a poté se zodpovědně, se znalostí věci, rozhodnout. Bohužel, v praxi takový postup často není dodržen.

Přestože o problematice výběru metody RRT pacientem odborníci často diskutují, je k dispozici jen málo prospektivních dat z rozsáhlejších studií. Většina publikovaných údajů představuje *post hoc* analýzu provedenou u pacientů, kteří již byli zařazeni do pravidelné dialyzační léčby (PDL). Rozbor dat je pak proveden retrospektivně, navíc vstupní situace není často jednoznačně definována. Dalším faktorem, který se významně uplatňuje, je nepochybně regionální variabilita v posuzování vhodnosti pacienta pro konkrétní metodu RRT. Nejobvyklejší postup používaný v praxi představuje vyhledání důvodů, proč zahájit tu či onu metodu RRT, a nikoli prošetření individuální situace pacienta s důrazem na medicínské a zejména psychosociální a nemedicínské faktory, které v rozhodovacím procesu vždy hrají důležitou roli. Komise odborníků tvořících NKF-K/DOQI doporučení definovala absolutní a relativní kontraindikace pomocí konsensu, ale relativní prevalence těchto kontraindikací nebyla ověřena empiricky.

Cílem práce proto bylo uspořádání prospektivní studie vyšetřující možnosti volby metody RRT z pohledu pacienta v různých dlouhých dobách před zahájením RRT. Metodika práce spočívala v prospektivním vyšetření možností volby metody RRT z pohledu medicínského a z pohledu psychosociálního. Do studie byli zařazeni pacienti s chronickou chorobou ledvin (chronic kidney disease, CKD) stadia III–V, kteří docházeli do jedné ze sedmi spádových nefrologických ambulancí v Severní Americe. Studie trvala čtyři roky (2003–2006), pacienti byli sledováni v časových intervalech obvyklých dle závažnosti CKD a každé středisko měsíčně posílalo hlášení.

**Výsledky:** Zařazeno bylo celkem 1 303 pacientů, z toho 352 pacientů bylo ve stadiu CKD III, 565 ve stadiu IV a 386 pacientů ve stadiu V. Z medicínského pohledu bylo celkem 98 % pacientů posouzeno jako vhodných k léčbě hemodialýzou (HD), 87 % k léčbě peritoneální dialýzou (PD) a 54 % k transplantaci ledvin. Věkové kritérium se uplatnilo jako hlavní důvod k nevhodnosti zahájení léčby jak v případě PD, tak transplantace. Dalšími nejčastějšími důvody pro nezařazení do léčby PD byly anatomické příčiny (srůsty, kýly) následované obezitou. Nadměrná tělesná hmotnost byla i důvodem k nezařazení v případě transplantací. Z medicínského hlediska byla proporcionalita zařazení k jednotlivým typům RRT mezi jednotlivými stupni CKD stejná. Na druhé straně ovšem byla patrná statisticky významná variabilita mezi jednotlivými centry v posouzení vhodnosti léčbou PD či transplantací.

Pokud jde o posouzení vhodnosti léčby jednotlivými metodami RRT z pohledu psychosociálního, pak 95 % pacientů bylo vhodných k léčbě HD, 83 % k PD a 71 % k transplantaci. Pokud jde o procento pacientů, u nichž nebyly při hodnocení zjištěny žádné medicínské ani psychosociální kontraindikace k zařazení do RRT, v 95 % šlo o pacienty vybrané pro HD, v 78 % pro PD a v 53 % pro transplantaci.

Autoři práci uzavírají, že na podkladě této rozsáhlé prospektivní observační studie se prokázalo, že na rozdíl od skutečného zařazení do metody RRT je vysoké procento pacientů s CKD (78 %) posuzováno poskytovateli zdravotní péče jako vhodných k PD. Autoři se domnívají, že tento výsledek lze v regionu Severní Ameriky generalizovat nezávisle na spádové oblasti dialyzačního centra (město vs. vesnice). Dále akcentují vhodnost domácích metod dialyzační léčby jak z pohledu ekonomické efektivity, tak z pohledu etického – intenzivnější edukace pacientů, podpora domácí dialýzy u vhodných pacientů a posílení volby metody RRT pacientem jsou uvedeny jako hlavní opatření, která by měla vést ke zvýšení podílu modalit domácí dialyzační léčby v RRT.

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN**

*Autoři se zaměřili na téma, které je blízké každému lékaři pracujícímu v oblasti chronického dialyzačního léčení. V procesu výběru metody RRT hraje roli řada faktorů, často nemedicínského charakteru, je ale zřejmé, že informovaný pacient aktivně se podílející na výběru metody RRT je obvykle výhodou a zahájení pravidelné dialyzační léčby bývá provázeno menším počtem komplikací.*

*Autoři studie zjistili některé zajímavé skutečnosti. Je pozoruhodné, jak vysoké procento pacientů bylo posouzeno jako vhodných k léčbě transplantací. Podle údajů České transplantáční společnosti je na čekací listině v České republice jen cca 11 % pacientů v PDL. Toto procento potenciálně zařaditelných pacientů do čekací listiny je jistě vyšší u pacientů ve fázi CKD III–IV, ale přesto se lze domnívat, že většina kontraindikací k zařazení do čekací listiny je přítomna již před zahájením PDL (Pokorná et al., 2007).*

*Další zajímavostí je, že hlavní kontraindikací k zařazení do peritoneální dialýzy byl překvapivě vysoký věk. Toto zjištění však podporují zkušenosti z praxe, i v našich podmínkách je např. dobře známo odlišné věkové složení pacientů PD vs. HD, resp. zastoupení starších věkových skupin u pacientů léčených hemodialýzou (Ročenka, 2007). V rámci objektivnosti je však nutno uvést, že věk sám o sobě není kontraindikací k PD, spíše jde o přítomnost komorbidit a sociálních podmínek, které doprovázejí vyšší věk a které činí provádění PD výrazně komplikovanějším, ale i technicky náročnějším, např. z pohledu dodržení všech hygienických*

opatření (Mendelssohn et al., 2001). Určitou alternativou může být provádění PD vyškoleným rodinným příslušníkem nebo sestrou, kteří dojíždějí tyto výměny provádět.

Zajímavým postřehem autorů je i důsledné používání terminologie – do domácích metod dialýzy jsou započítávány i různé metody peritoneální dialýzy.

Studie má však i svá omezení: každé spolupracující centrum mělo svá vlastní kritéria k zařazení pacienta do studie a ve studii nebyly uvedeny bližší údaje nezařazených pacientů, resp. důvody odmítnutí. Další možnou námitkou je, že analýzu prováděl tým zdravotníků a nejsou začleněny názory nemocných. Problematikou zařazení do PDL z pohledu pacienta se zabývala recentní práce Leea a spol. (2008) se závěrem, že výběr léčebné metody by měl být prováděn tak, aby splnil individuální požadavky pacienta jak z hlediska jeho denních aktivit, tak z hlediska životního stylu. Dalším závěrem práce je důraz na domácí metody PDL, zejména pak na automatizovanou PD včetně její modifikace, tj. provádění docházející zdravotní sestrou.

S výběrem metody PDL nepochybně souvisí i znalost problematiky ze strany pacienta. Tímto tématem se zabýval další nedávno publikovaný článek McLaughlina a spol. Autoři prokázali, že edukační intervence vedla ke zvýšení podílu pacientů, kteří si vybrali jako metodu RRT některou z metod self-care dialysis.

#### Literatura

Lee A, et al. Patients' views regarding choice of dialysis modality. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3953–3959.

McLaughlin K, et al. Why do patients choose self-care dialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3972–3976.

Mendelssohn DC, et al. What do American nephrologists think about dialysis modality selection? *Am J Kidney Dis* 2001;37:22–29.

Pokorná E, et al. Reasons for inclusion and exclusion of dialysed patients to the waiting list for kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2008;25:13.

Ročenka dialyzační léčby v ČR v roce 2007. Praha: Česká nefrologická společnost, 2008.

## Význam zvýšené koncentrace CRP pro erytropoiesu

Bradbury BD, Critchlow CW, Weir M et al. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis – stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:919–925.

**A**utoři se zabývají rolí zánětu při tzv. anémii rezistentní na léčbu ESA (erythropoiesis stimulating agents, přípravky stimulující erytropoiesu) u selhání ledvin. Jako marker zánětu byl využit C-reaktivní protein (CRP) v séru. Koncentrace CRP v séru je, byť s určitými výhradami, pro klinickou praxi údajem dostatečně vypovídajícím o přítomnosti zánětlivé komplikace; tato predikce platí i pro hemodialyzované pacienty.

Z údajů databáze (USA, data z let 2000–2002), neboli retrospektivně, analyzovali autoři hodnoty Hb a spotřebu erytropoetinu (EPO, spadá mezi ESA) u těch pravidelně hemodialyzovaných pacientů ( $n = 1\,754$ ), kteří měli v určitém období (dva roky) stanovenou alespoň jednu hodnotu CRP. Spotřeba ESA byla vyjádřena jako průměr za období tří měsíců před a tří měsíců po stanovení CRP. Analogicky byly zpracovány údaje o hemoglobinu (průměrná spotřeba ve dvou tříměsíčních intervalech). Dále byla posouzena hodnota Hb a spotřeba ESA v období stanovení CRP, spolu s řadou dalších demografických a biochemických dat.

Průměrná naměřená koncentrace CRP byla 29 mg/l, medián 20 mg/l. Pacienti byli pro účely analýzy dat rozděleni podle kvartilů hodnot CRP. Ti, kteří měli CRP v nejvyšším kvartilu ( $> 32,1$  mg/l), byli charakterizováni následovně: vyšší věk, nedávná hospitalizace,

centrální žilní katétr jako cévní přístup pro hemodialýzu, nižší koncentrace albuminu, nižší hodnoty Hb, nižší saturace transferinu v séru a vyšší dávky EPO (tato subanalýza se vztahovala k období stanovení CRP). U pacientů s koncentrací CRP nižší než 13 mg/l (nejnižší kvartil) byla průměrná spotřeba epoetinu a přibližně 7 200 IU na jednu aplikaci, zatímco u pacientů s nejvyšší koncentrací CRP (nejvyšší kvartil) byla více než 11 000 IU, přitom hodnoty Hb jeví opačný trend – 116 g/l u pacientů s nejnižším kvantilem CRP a 108 g/l u pacientů s nejvyšším kvantilem hodnot CRP.

V následujících třech měsících (po stanovení CRP) již sice nebyl statistický rozdíl v dosažených koncentracích Hb, ale byly rozdílné dávky ESA (nejvyšší byly u pacientů s nejvyšší koncentrací CRP). Tato skutečnost je hlavním zjištěním studie a znamená to, že zánět snižuje účinnost erytropoetinu nejen v akutním období, ale že tento inhibiční účinek trvá nejméně další tři měsíce. Pro dosažení cílové hodnoty Hb je při zánětu potřebná vyšší koncentrace ESA a tato souvislost přetrvává nejméně tři další měsíce od doby zvýšení CRP (jako markeru zánětu).

Autoři však zdůrazňují, že analýza spotřeby a účinnosti ESA byla provedena jen u těch pacientů, kteří měli v databázi stanovení CRP. Pravděpodobně se jednalo o pacienty s klinickými komplikacemi (stanovení CRP nebylo v analyzované kohortě běžnou součástí laboratorního panelu).

Nález zvýšené spotřeby ESA při zánětu a po jeho odeznění zůstal platný i po zohlednění ostatních proměnných. Adekvátnost hemodialýzy například neměla na spotřebu ESA vliv, avšak všechny podskupiny pacientů (rozdělení podle kvartilů CRP) měly URR (urea reduction ratio – základní ukazatel účinnosti hemodialýzy) vyšší než 70 %, neboli adekvátnost dialýzy nebyla problémem. Stejně tak i průměrné koncentrace sérového ferritinu byly vždy  $> 600$  µg/ml (při nejvyšším kvartilu CRP byl ferritin v séru  $> 700$  µg/l, s velkým rozptylem hodnot, proto rozdíl nedosáhl statistické významnosti). I přes nejvyšší koncentraci ferritinu měli však pacienti s vyšším CRP významně nižší saturaci transferinu železem. Tento nález potvrzuje, že interpretace sérové koncentrace ferritinu má být vždy vztažena k přítomnosti či nepřítomnosti zánětu (Singh, 2007).

#### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

Zánět je uváděn hned za deficitem železa mezi faktory rezistence na erytropoetin, a to ve všech přehledových pracích i ve všech stávajících doporučených postupech (evropské EBPG i americké DOQI a pozdější K/DOQI). Proces erytropoesy je regulován mnoha růstovými faktory a cytokiny, a stimulační role epoetinu může být negována protichůdně působícími zánětlivými působky. Vyšší spotřebu ESA až rezistenci na léčbu potvrdily dřívější i současné klinické zkušenosti (Barany, 1997; Rossert, 2007).

Zvýšené koncentrace CRP jsou zjišťovány přibližně u jedné třetiny hemodialyzovaných pacientů. Při měření s časovým odstupem se toto zastoupení nemění, ale často se zvýšení týká jiných pacientů než v měření předchozím (Beerenhout, 2003). Citlivost na erytropoetin, již beztak silně variabilní u jednotlivých pacientů, tedy může u téhož pacienta významně kolísat v čase. Jak potvrdila komentovaná studie, zánět mění citlivost na erytropoetin nejen aktuálně, ale ještě v následujících několika měsících. Přitom v pozánětlivém období lze dosáhnout srovnatelné korekce anémie (hodnoty Hb mohou být dobře kompenzovány), avšak při vyšší spotřebě ESA.

Stanovení CRP nepatří, alespoň podle názoru autorů studie, k panelu běžných laboratorních vyšetřovacích metod u hemodialyzovaných pacientů. Byly stanoveny jen u části, a ta byla dále



**Tab. 1 Příčiny zánětu a infekce u hemodialyzovaných pacientů**

Možné příčiny zánětu a infekce u HD pacientů – CRP &lt; 50 mg/l

- Selhání štěpu *in situ* (u pacientů po předchozí transplantaci)
- Biofilm (umělohmotný zkrat, katétr aj.)
- Latentní (oligosymptomatické) infekce cévního zkratu
- Chronická obstrukční uropatie
- Kalcifylaxe (s nasedající infekcí)
- Cholesterolové emboly s průvodní reakcí
- Periferní ischemická choroba, periferní defekty
- Asymptomatická/nebolestivá ischemie myokardu
- Jiné lokalizace infekcí: CHOPN, nespecifické střevní záněty aj.
- Periodontitida (!)
- Artritida, hepatitida aj.

Možné příčiny zánětu a infekce u HD pacientů – CRP &gt; 50 mg/l (tj. akutní infekce)

- Ve vztahu k základní renální dg. (např. infekce v polycystických ledvinách)
- Relaps systémové vaskulitidy
- Otitida, sinusitida, discitida, osteomyelitida, endokarditida
- Infekce močových cest, urosepsy
- Biliární sepse, cholangioitida
- Septikémie z jakékoli příčiny (CAVE: umělohmotný materiál)
- Malignita (*de novo*, rekurence)

Specifický vztah zánětu a dialyzační procedury (HD/PD)

- Biokompatibilita mimotělního okruhu (použitý materiál)
- Úprava vody (dnes: požadavek na ultračistý dialyzát)
- Infekce vyústění (peritoneálního) dialyzačního katétru
- Peritonitida při peritoneální dialýze
- Převodnění (tzv. leaky gut hypothesis)

Volně podle: Wanner C, et al., 2007.

analyzována. Nelze tedy závěry práce zevšeobecnit na hemodialyzované pacienty jako celek. Z vlastní zkušenosti se však domníváme, a předkládaná práce je s tím v souladu, že stanovení CRP je cenným vyšetřením pro monitoring a mělo by do palety laboratorních pravidelných testů (čtyřikrát ročně? častěji?) být zařazeno, a to proto, že nejen potvrdí suspekci na zánětlivou komplikaci, ale upozorní i na zánět nenápadně probíhající. Další indikací je stanovení CRP vždy, pokud spotřeba erythropoetinu je vyšší než v předchozím období či nápadně vyšší, než je průměrná spotřeba ESA na pracovišti. Nález vyšší koncentrace CRP je indikací k následnému pečlivému vyšetření i asymptomatického pacienta (tab. 1).

#### Literatura

- Barany P, Divino FJC, Bergstrom J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:565–568.
- Beerenhout CH, Kooman JP, Van der Sande FM, et al. C-reactive protein levels in dialysis patients are highly variable and strongly related to comorbidity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:221.
- Rosert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, et al. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:794–800.
- Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, et al. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2007;71:1163–1171.
- Wanner C, Richardson D, Fouque D, Stenvinkel P. OPTA – influence of inflammation/infection on anaemia therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:iii7–iii12.

## Periferní vaskulární kalcifikace u hemodialyzovaných pacientů

Jean G, Bresson E, Errat JC, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:948–955.

**C**évní kalcifikace, resp. násobně až exponenciálně vyšší depozita kalciových (a fosfátových) sloučenin do cévní stěny u pacientů se selháním ledvin jsou v posledních letech jedním z vysoce aktuálních témat v nefrologii.

Cílem studie bylo určit, které faktory podmiňují kalcifikace cév u hemodialyzovaných pacientů a jaký vliv mají tyto kalcifikace na jednorocní mortalitu. Studie proběhla u chronicky hemodialyzo-

vaných pacientů vesměs s dobrou kontrolou koncentrací fosforu, s vysokou dialyzační dávkou (ekvilibrované Kt/V průměrně 2,25; dialýza třikrát týdně 5–8 h, pracoviště Tassin, Francie, známé svou dialyzační strategií).

Z 250 chronicky hemodialyzovaných pacientů daného hemodialyzačního centra jich bylo do studie zařazeno 161 (věk 67,2 roky, 45 % diabetiků, medián délky dialyzačního léčení = 45 měsíců, koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,5 mmol/l).

Na nativních rtg snímcích ve více oblastech byly vyhodnoceny cévní kalcifikace a podle rozsahu byli pacienti přiřazeni do jednoho ze čtyř stupňů závažnosti. Bylo tedy použito semikvantitativní hodnocení od nuly (zcela bez kalcifikací cév) až po skóre tři (závažné difúzní kalcifikace v řadě oblastí včetně paže).

Dále byly posouzeny demografické, klinické a laboratorní ukazatele. Kromě řady běžných ukazatelů byly změřeny i hodnoty FGF-23 (fibroblast-growth factor 23 – fibroblastový růstový faktor 23) a osteoprotegerinu. Byla rovněž stanovena kostní denzita (Z skóre v oblasti zápěstí a T skóre v oblasti bederní páteře a kyčle).

Kalcifikace cév byly zjištěny u 83 % pacientů, přičemž v 11 % byly natolik masivní, že byly klasifikovány stupněm tři. Přítomnost kalcifikací a jejich závažnost souvisely s vyšším věkem, přítomností diabetes mellitus, mužským pohlavím, kouřením, zánětem a užíváním warfarinu. Pacienti s kalcifikacemi měli častěji i klinické důsledky cévních změn – periferní ischemickou chorobu tepen dolních končetin a ischemickou chorobu srdeční.

S kalcifikacemi byly spojeny dále i vyšší koncentrace FGF-23 a osteoprotegerinu a nižší koncentrace albuminu. Vitamin D (sérové koncentrace 25-hydroxycholecalciferolu) ani užívání některé z forem vitaminu D, resp. VDR aktivátorů, nepřispívalo ke vzniku či progresi kalcifikací.

Tyto všechny faktory byly analyzovány souhrnně metodou logistické regresní analýzy. Z ní vyplynulo, že pouze tři ukazatele jsou významně spojeny s přítomností kalcifikací – vysoké sérové koncentrace FGF-23, diagnóza diabetes mellitus a vyšší věk.

Nález kalcifikací byl prognosticky závažný – jednorocní relativní riziko (RR) mortality bylo u pacientů s kalcifikacemi více než dvojnásobné (RR 2,2).

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

*Vztah cévního postižení a minerálové poruchy při selhání ledvin byl výstižně pojmenován před deseti lety „from bone to heart and vessels“. O něco později byly popsány změny fenotypu buněk hladké svaloviny cév, které nastávají v experimentech při vyšších koncentracích fosforu v tunica media, a to od koncentrace již lehce nad fyziologické rozmezí (neboli každá hyperfosfatémie je pro cévní stěnu nepříznivá). K označení fosforu jako uremického toxinu přispěly i klinické studie potvrzující inverzní vztah mezi depozicí minerálových solí (kalcium a fosfát) v kostech a cévách: u pacientů s nejnižší kostní denzitou je kalcifikace cév nejzávažnější. V souladu s tím jsou i epidemiologické nálezy dobře známých prací Blocka z let 1998 a 2004, kdy mortalita dialyzovaných pacientů stoupá s predialyzační koncentrací fosforu v séru nad 1,8 mmol/l (Block, 1998; Yamada, 2007; Galassi, 2006; Coen, 2007; Jean, 2006).*

*Fosfor je v genezi kalcifikací mimořádně významný. Neprecipituje však samostatně, ale s kalcie. Příliš velká kalciová nabídka (jinými slovy kalciová zátěž) je riziková sama o sobě. Kalcium se totiž při abnormálním kostním metabolismu daleko snáze deponuje do cévní stěny než do kosti. Kromě kalcia, fosforu a kostního obratu (schopnosti kosti pojmout a zabudovat minerál*

a současně ho udržet, tj. přiměřená rychlost i novotvorba kosti) jsou účastny i další faktory, ke kterým mimo jiné patří i inhibitory kalcifikací. Intenzivně je studována i role vitamínu D, resp. aktivace jeho receptoru (vlastní účinek VDR aktivace na cévy je pozitivní, je však třeba zohlednit terapeutické okno jednotlivých preparátů, tj. vyvarovat se dávek, u kterých převládá kalcemický a fosfatemický účinek).

Práce znamená unikátní přínos k dosavadním poznatkům, a to vzhledem k charakteristice sledovaného souboru: jen 8 % pacientů mělo hyperfosfatémii, více než 90 % mělo normální krevní tlak bez použití antihypertenziv a průměrná délka jedné hemodialýzy byla 6 h a 45 min, tedy prakticky o třetinu až polovinu déle, než je (u nás) obvyklé. Lze tedy konstatovat, že i u pacientů, kteří jsou adekvátně dialyzováni, jsou kalcifikace časté (jen 13 % pacientů mělo skóre 0, tj. nebyly detekovány kalcifikace cév).

I když použita semikvantitativní stupnice je původní a nedovoluje porovnání s jinými studiemi, přesto je jisté, že kalcifikace jsou časté nejen u dobře dialyzovaných pacientů, ale i u pacientů s dobrou kompenzací fosforu (ani pacienti s nejvyšším stupněm kalcifikací neměli hyperfosfatémii). Autoři však stanovili i FGF-23 a zjistili, že se s narůstajícími kalcifikacemi velmi významně zvyšuje i koncentrace tohoto fosfatoninu v séru. Protože FGF-23, resp. jeho koncentrace v krvi, jsou prokazatelně spojeny s fosfátovou zátěží organismu, je možné, že koncentrace FGF-23 v séru odráží jinak nezachytitelnou (přechodnou?) přítomnost přebytku fosfátů v organismu, tj. že pacienti s vysokým FGF-23 měli důvod, proč se jim FGF-23 zvýšil.

Autoři sledovali ty pacienty, kteří již byli dialyzováni (tj. nikoli nově vstupující do dialyzačního programu). Proto nelze ve vztahu ke kalcifikacím vyloučit ani vliv dřívější dialyzační strategie (např. koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l, v současné době již nahrazena koncentrací 1,5 mmol/l). Vitamin D (léčba některým z preparátů a/nebo koncentrace kalcidiolu v séru) neměla k cévním nálezům vztah (tři podmiňující faktory kalcifikací: věk, diabetes mellitus a sérové koncentrace FGF-23). Kostní denzita v oblasti bederní páteře jeví klesající trend s narůstajícími kalcifikacemi, v oblasti krčku či zápěstí se však vztah neobjevil.

Je potřeba zdůraznit vztah mezi užíváním warfarinu a přítomností a závažností kalcifikací. Nápadně více pacientů s kalcifikacemi užívalo warfarin – 4 % pacientů ve skupině bez kalcifikací, 17 % pacientů se stupněm 1, 23 % pacientů se stupněm 2 a dokonce 47 % pacientů se stupněm 3, tj. s největší tíží a rozsahem kalcifikací. Vztah warfarin a kalcifikační riziko je postupně stále více patrný (Holden, 2007).

Více než tři čtvrtiny pacientů dialyzovaných méně než šest měsíců mělo nález cévních změn na rtg. To znamená, že kalcifikační proces začíná již hluboko v predialyzačním období. To potvrzuje zdůrazňovaný aspekt léčby pacientů s chronickými onemocněními ledvin: osud pacienta v dialyzačním programu je (z velké části) dán kvalitou jeho predialyzační péče a léčby.

#### Literatura

- Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:1623–1628.
- Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20:129–133.
- Coen G, Manni M, Mantella E, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3262–3267.
- Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215–3222.
- Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:522–523.

Jean G, Chazot C, Charra B. Hyperphosphataemia and related mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:273–280.

Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2032–2037.

## Mykofenolát mofetil je v indukční léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosfamid

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.

**P**ostižení ledvin, které se během života vyvine až u 60 % pacientů se systémovým lupus erythematos, významným způsobem zvyšuje morbiditu i mortalitu tohoto onemocnění. Prevalence lupusové nefritidy a její odpověď na terapii závisí na věku, pohlaví a etniku. Cyklofosfamid je dnes v indukční léčbě lupusové nefritidy na základě studií amerického National Institute of Health ze 70. a 80. let minulého století (Austin et al., 1986) pokládán za lék volby, a to přes poměrně pomalý nástup účinku a závažné nežádoucí účinky, ke kterým patří zejména sterilita, myelosuprese a (zejména při opakované léčbě) riziko vývoje sekundárních malignit. Mykofenolát mofetil by mohl být na základě nedávno publikovaných výsledků studií z Hongkongu (Chan et al., 2005) i USA (Ginzler et al., 2005) v indukční léčbě lupusové nefritidy minimálně stejně účinný.

Cílem zatím největší klinické studie u pacientů s lupusovou nefritidou ALMS (Aspreva Lupus Management Study) bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost mykofenolátu v indukční a udržovací léčbě pacientů s lupusovou nefritidou. Komentovaná práce uvádí výsledky indukční fáze této studie. Na základě předchozích studií (Chan et al., 2005; Ginzler et al., 2005) zde bylo cílem ukázat, že mykofenolát navodí remisi u většího počtu pacientů s lupusovou nefritidou než cyklofosfamid.

Do studie bylo nakonec zařazeno 370 (z původně 460 screenovaných) pacientů s aktivní proliferativní (typ III a IV) a/nebo membranózní lupusovou nefritidou, kteří byli randomizováni (v každé skupině 185 pacientů) k indukční léčbě mykofenolátem mofetilem nebo pulsním cyklofosfamidem. Pacienti v obou větvích se významně nelišili v žádném z demografických, klinických, histologických, laboratorních ani imunologických parametrů. Přibližně 85 % pacientů byly ženy, asi 40 % pacientů bylo bělošského původu, 33 % asijského, asi 35 % hispánského původu; 30 % pacientů bylo z Asie, zhruba stejný počet z Jižní Ameriky a cca po 20 % z USA a ostatního světa. Histologicky byl nejčastější typ IV lupusové nefritidy (event. kombinovaný s typem V – 68 %), následovaný typem III (rovněž event. v kombinaci s typem V – 16 %) a čistou lupusovou membranózní nefropatií (typ V – 16 %). Průměrný vstupní sérový kreatinin byl 100  $\mu\text{mol/l}$ , jen 25 % pacientů mělo kalkulovanou glomerulární filtraci nižší než 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> a jen 9 % jich mělo kalkulovanou glomerulární filtraci nižší než 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, průměrná vstupní proteinurie byla 4,1 g/24 h. Více než 80 % pacientů mělo pozitivní anti-ds-DNA protilátky, 75 % pacientů mělo nižší C3. Průměrný věk zařazených pacientů byl 32 let.

Po 24 týdnech (hodnocení účinku indukční léčby) bylo ve studii 306 pacientů; počet pacientů, kteří ukončili studii předčasně, byl srovnatelný v obou větvích, hlavním důvodem předčasného ukončení studie byly nežádoucí účinky léčby.

Cílová dávka mykofenolátu v indukční fázi byla 3 g/den (postupně navyšována z úvodního 1 g denně dle tolerance). Střední dávka



mykofenolátu v indukční fázi léčby byla 2,6 g/den. Střední počet pulsů cyklofosfamidu byl šest, střední dávka cyklofosfamidu v jednom pulsu byla 0,75 g/m<sup>2</sup>. Mezi oběma větvemi nebyl rozdíl ve střední dávce prednisonu (cca 26 mg/den) ani ve způsobu snižování dávky prednisonu. Pacienti se nelišili ani v typu a dávkách dalších užívaných léků.

Primárním sledovaným parametrem byla odpověď na terapii hodnocená jako pokles poměru proteinurie/kreatinin (Pu/kreat) pod 3 g/g kreatininu u pacientů se vstupní nefrotickou proteinurií (poměr Pu/kreat > 3 g/g kreatininu), nebo pokles alespoň o 50 % u pacientů se vstupní proteinurií < 3 g/g kreatininu se současnou stabilizací ( $\pm 25$  %) nebo poklesem sérového kreatininu. Sekundárními sledovanými parametry byly procento pacientů v kompletní remisi (normální sérový kreatinin, proteinurie < 0,5 g/24 h, inaktivní močový sediment) a aktivita SLE dle BILAG a SELENA/SLEDAI. Hodnocena byla také bezpečnost léčby.

Primární sledovaný parametr byl dosažen u 56 % pacientů léčených mykofenolátem a u 53 % pacientů léčených pulsním intravenózním cyklofosfamidem. Rozdíl mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný, významné ale byly rozdíly v terapeutické odpovědi mezi jednotlivými etnickými skupinami. Mykofenolát byl účinnější než cyklofosamid u černochů a míšenců (nepřesně definovaná skupina označená v hodnocení etnika jako ostatní), v jiných rasových a etnických skupinách nebyly rozdíly mezi mykofenolátem a cyklofosfamidem statisticky významné, pouze na základě post-hoc analýzy byl cyklofosamid účinnější než mykofenolát u Hispánců. Mezi pacienty léčenými mykofenolátem a cyklofosfamidem nebyly zjištěny významné rozdíly ani v žádném ze sekundárních sledovaných parametrů (např. kompletní remisi vyvinulo 23,8 % pacientů léčených mykofenolátem a 27 % pacientů léčených cyklofosfamidem a na konci 24. týdne léčby mělo kompletní remisi jen 8,6 % pacientů léčených mykofenolátem a 8,1 % pacientů léčených cyklofosfamidem).

Celkem 96 % pacientů léčených mykofenolátem a 95 % pacientů léčených cyklofosfamidem vyvinulo některý z nežádoucích účinků, během 24 týdnů ale bylo o 40,6 % více nežádoucích účinků u pacientů léčených cyklofosfamidem než u pacientů léčených mykofenolátem. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly v obou skupinách (bez významných rozdílů mezi nimi) infekce (65 % pacientů) a trávící potíže (rovněž cca 65 % pacientů). Pacienti na mykofenolátu měli častěji průjem, pacienti na cyklofosfamidu měli častěji nauzeu a zvracení. V mykofenolátové větvi bylo devět úmrtí (sedm na infekci, žádná na aktivitu onemocnění), v cyklofosfamidové větvi zemřelo pět pacientů (dva na infekci a dva na aktivitu onemocnění).

Mykofenolát tedy v této studii nebyl v indukční fázi léčby lupusové nefritidy účinnější než cyklofosamid, oba léčebné postupy byly srovnatelně účinné a nelišily se významně ani z hlediska celkového výskytu nežádoucích účinků.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Velká mnohorozměrná studie ALMS provedená u etnicky nehomogenní populace pacientů s lupusovou nefritidou typu III – V tedy nepotvrdila výsledky předchozích studií a jejich metaanalýz (Walsh et al., 2007), které ukazovaly na vyšší účinnost mykofenolátu ve srovnání s cyklofosfamidem u pacientů s lupusovou nefritidou.*

*Podrobnější analýza ukázala velké rozdíly v terapeutické odpovědi na oba typy léčby v různých etnických skupinách. Mykofenolát byl účinnější než cyklofosamid u převážně černošských pacientů s lupusovou nefritidou, kteří mají vyšší riziko nepříznivého*

*vého průběhu onemocnění (Contreras et al., 2006). Studie ALMS ale také prokázala srovnatelnou účinnost mykofenolátu a cyklofosfamidu v ostatních populacích včetně naší, tedy bělošské. Vzhledem k tomu, že většina pacientů byla do studie zařazena do jednoho roku od diagnózy systémového lupus erythematoses, nebyl pravděpodobně vliv předchozí léčby na odpověď pacientů na studijní medikaci významný. Poměrně překvapivě nízké procento kompletních remisí (nižší než v předchozích studiích – např. Ginzler et al., 2005) ukazuje mj. na pomalou odpověď na terapii a na dlouhodobé přetrvávání reziduální proteinurie i u pacientů, kteří odpověděli na léčbu. Je třeba si uvědomit, že komentovaná publikace hodnotí pouze indukční fázi studie ALMS; pacienti, kteří odpověděli na léčbu, byli dále randomizováni do udržovací fáze k léčbě mykofenolátem nebo azathioprinem. Tato fáze studie dosud probíhá a teprve její nálezy umožní hodnocení dlouhodobého účinku indukční terapie.*

*I když ve studii nebyl rozdíl v procentu odpovědi u pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou a lupusovou membranózní nefropatií (u obou typů cca 50–55 % odpovědi), nepokládám zařazení pacientů s membranózní nefropatií do studie za optimální. Tito pacienti mají lepší prognózu a stejná proteinurie (a tedy ani stejná antiproteinurická odpověď) u nich nemá stejný prognostický význam.*

*Pacienti v obou větvích se nelišili ve výskytu nežádoucích účinků (infekce, gastrointestinální příznaky), ačkoli ve výskytu specifických nežádoucích účinků (nauzea, zvracení, alopecie, průjem) byly mezi oběma větvemi očekávané rozdíly. Krátká doba sledování také neumožnila hodnotit možné dlouhodobé nežádoucí účinky terapie cyklofosfamidem, např. gonadotoxicitu a vývoj sekundárních malignit. Úmrtí (s významným podílem infekcí u asijské populace) se vyskytla zejména u pacientů s významně sníženou renální funkcí a ukazují na nutnost redukce dávek imunosupresivní léčby u této skupiny pacientů.*

*Jaké závěry vyplývají z uvedené studie pro klinickou praxi? Mykofenolát mofetil je v léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosamid. Měl by tedy být pro tyto pacienty dostupný (a pojišťovnami hrazený) minimálně jako alternativní léčba u pacientů, kteří cyklofosamid netolerují (myelotoxita, hepatotoxita), u nichž cyklofosamid není účinný nebo kteří již byli léčeni cyklofosfamidem opakovaně (kumulativní dávka > 15 g). Mykofenolát by také měl být preferován vzhledem ke gonadotoxicitě cyklofosfamidu u mladých žen a u mužů, kteří by v budoucnosti chtěli mít děti.*

*Velmi důležitá budou data z udržovací fáze studie ALMS a také dlouhodobé sledování pacientů do studie ALMS zařazených, které by mělo jednak umožnit srovnat dlouhodobou toxicitu léčby (pravděpodobně vyšší riziko gonadotoxicity, myelodysplazie a sekundárních malignit u pacientů léčených cyklofosfamidem) a také dlouhodobý vliv indukční léčby mykofenolátem, resp. cyklofosfamidem na riziko vývoje terminálního selhání ledvin.*

## Literatura

- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
- Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African-Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846–1851.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–2228.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–1084.
- Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968–975.



## Léčba lupusové membranózní nefropatie cyklosporinem

Austin HA, Illei GG, Braun, MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901–911.

**P**ostižení ledvin, které se během života vyvine asi u poloviny pacientů se systémovým lupus erythematoses, významným způsobem zvyšuje morbiditu i mortalitu tohoto onemocnění. Lupusová membranózní nefropatie (typ V lupusové nefritidy) představuje asi 10–20 % histologických nálezů u pacientů s lupusovou nefritidou (Beck, 2009). I když je prognóza lupusové membranózní nefropatie nepochybně výrazně lepší než proliferativní lupusové nefritidy (typ III a IV), vyvine se terminální selhání ledvin do 10 let cca u 20 % a do 20 let až u 50 % pacientů s lupusovou membranózní nefropatií (Mercadal et al., 2002). Nefrotičtí pacienti s lupusovou membranózní nefropatií mají navíc zvýšené kardiovaskulární riziko a zvýšené riziko tromboembolických příhod. V léčbě lupusové membranózní nefropatie byly zkoušeny (ne vždy s přesvědčivým účinkem) vysoké dávky steroidů, alkylační cytostatika (cyklofosfamid nebo chlorambucil) nebo cyklosporin. Cílem komentované studie bylo srovnat účinnost těchto tří režimů.

Do studie bylo zařazeno 42 pacientů (24 černošek, 3 černoši, 8 bělošek, 4 běloši a 3 ženy hispánského původu) s diagnózou systémového lupus erythematoses dle definice Americké revmatologické asociace, s histologickým nálezem lupusové membranózní nefropatie (bez známek lupusové proliferativní nefritidy a nelupusového renálního onemocnění), s proteinurií vyšší než 2 g/24 h, průměrného věku 40 let (rozmezí 13–60 let), se střední klinicky předpokládanou dobou trvání lupusové membranózní nefropatie před vstupem do studie sedm měsíců (1–120 měsíců). Střední glomerulární filtrace byla 83 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rozmezí 32–189 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a střední proteinurie 5,4 g/den (2,7–15,4 g/24 h), průměrná sérová koncentrace albuminu 28 g/l (13–36 g/l) a průměrná cholesterolémie 7,2 mmol/l. Šestnáct pacientů bylo léčeno stabilní dávkou inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) minimálně jeden měsíc před zařazením do studie (šest v prednisonové, šest v cyklofosfamidové a čtyři v cyklosporinové větvi). Do studie nebyli zařazeni pacienti léčení v posledním měsíci cyklosporinem a cyklofosfamidem nebo léčení těmito léky kdykoli v minulosti déle než deset týdnů a pacienti vyžadující pro kontrolu extrarenálních projevů onemocnění prednison v dávce vyšší než 20 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu, pacienti s chronickými infekcemi, malignitou, diabetem 1. typu a glomerulární filtrací nižší než 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Zařazení pacienti byli randomizováni do tří skupin. Pacienti v jednotlivých skupinách se vstupními parametry významně nelišili s výjimkou většího počtu pacientů bělošského původu ve skupině léčené cyklofosfamidem ve srovnání se skupinou léčenou cyklosporinem. Všichni pacienti byli léčení vysokou dávkou steroidů (40 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu obden osm týdnů) s postupným snižováním o 5 mg/týden na 10 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu a tato udržovací dávka prednisonu byla ponechána po celou jednoroční dobu léčby. V první větvi bylo patnáct pacientů léčeno pouze kortikosteroidy (kontrolní skupina), v druhé větvi dostávalo 15 pacientů navíc každý druhý měsíc intravenózní pulsy cyklofosfamidu (šest dávek v rozmezí 0,5–1 g/m<sup>2</sup> tělesného povrchu s cílem, aby nedošlo k poklesu leukocytů pod  $1,5 \times 10^9/l$ ), ve třetí větvi bylo dvanáct pacientů léčeno kromě kortikosteroidů navíc cyklosporinem ve vstupní dávce 200 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu (zhruba 5 mg/kg/den)

rozdělenou na dvě denní dávky. Dávka cyklosporinu byla přechodně redukována až o 50 % při vzestupu sérového kreatininu o více než 27 μmol/l a byla také přechodně redukována o 25–50 % při jiných nežádoucích účincích. Pro obavy z cyklosporinové nefrotoxicity bylo sedm pacientů s glomerulární filtrací nižší než 67 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> randomizováno pouze k léčbě prednisonem nebo cyklofosfamidem. Účinek léčby byl hodnocen po jednom roce od jejího zahájení. Jako kompletní remise byl hodnocen pokles proteinurie pod 0,3 g/24 h, jako parciální remise pokles proteinurie pod 2 g/24 h nebo pokles proteinurie alespoň o 50 %. Po ukončení ročního léčebného protokolu byli pacienti dále sledováni a při vzestupu proteinurie nad 3 g/24 h nereagující na léčbu inhibitory ACE a statiny byli pacienti, původně léčení prednisonem a cyklosporinem, léčení jeden rok intravenózním cyklofosfamidem, a pacienti, léčení původně intravenózním cyklofosfamidem, byli léčení cyklosporinem.

Pacienti bělošského původu a pacienti se vstupní proteinurií nižší než 5 g/24 h měli lepší prognózu a vyšší šanci na dosažení remise. Pacienti léčení intravenózním cyklofosfamidem nebo cyklosporinem měli statisticky významně vyšší šanci na dosažení kompletní nebo parciální remise než pacienti léčení samotnými kortikosteroidy (70 % vs. 27 %,  $p < 0,007$ ).

Po roce léčby byla pravděpodobnost dosažení remise proteinurie u pacientů léčených samotnými kortikosteroidy 27 %, u pacientů léčených intravenózními pulsy cyklofosfamidu 60 % a u pacientů léčených cyklosporinem 83 %. U pacientů léčených cyklosporinem byla pozorována tendence k rychlejšímu dosažení remise než u pacientů léčených intravenózním cyklofosfamidem, ale rozdíl nebyl statisticky významný. U dvou třetin pacientů, u kterých se vyvinula remise, šlo o remisi kompletní. Glomerulární filtrace se po roce léčby v žádné ze skupin významně nezměnila, u pěti pacientů (dva ve skupině léčené prednisonem, jeden v cyklofosfamidové a jeden v cyklosporinové skupině) došlo k poklesu glomerulární filtrace o více než 20 %.

Pacienti, kteří dosáhli remise, byli dále léčení nízkou dávkou prednisonu (10 mg/m<sup>2</sup> obden). Pravděpodobnost relapsu byla významně vyšší u pacientů léčených vstupně cyklosporinem (60 % pacientů, všichni během dvou let po skončení léčby) než u pacientů léčených cyklofosfamidem (jen 20 %, až po dvou letech po skončení léčby). Pacienti, u kterých se nevyvinula remise na léčbě prednisonem nebo cyklosporinem, a pacienti léčení vstupně cyklosporinem, kteří relabovali, byli léčení intravenózním cyklofosfamidem v průměru po dobu 24 měsíců. U osmi z těchto deseti pacientů se vyvinula remise (u 70 % po 18 měsících, u 80 % po 36 měsících), ale jen ve dvou případech šlo o remisi kompletní. Jeden pacient, který měl perzistující nefrotickou proteinurii přes léčbu intravenózním cyklofosfamidem, a jeden pacient, který relaboval po léčbě cyklofosfamidem, byli léčení cyklosporinem, u jednoho z nich se vyvinula parciální remise. Pět pacientů, u kterých se nevyvinula remise na léčbě cyklofosfamidem, nebylo vzhledem k zhoršující se renální funkci cyklosporinem léčeno.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesář, DrSc.**

*Komentovaná studie je jedinou randomizovanou kontrolovanou studií u pacientů s lupusovou membranózní nefropatií. Výsledky ukazují, že intravenózní cyklofosfamid a cyklosporin jsou v indukční léčbě pravděpodobně srovnatelně účinné a významně účinnější než samotný prednison. Léčba cyklosporinem je ale spojena s významně vyšším rizikem relapsů.*

*Studie má významné nedostatky, které značně snižují její cenu a komplikují interpretaci prezentovaných dat. Byl do ní rando-*

mizován malý počet pacientů (což jistě souvisí s relativní vzácností lupusové membranózní nefropatie), který byl navíc rozdělen ne do dvou, ale do tří velmi malých skupin (dvanáct až patnáct pacientů).

Většina randomizovaných pacientů byli Afroameričané, což vzhledem k různé prognóze lupusové nefritidy a různé odpovědi na terapii u různých etnických skupin omezuje přenositelnost závěrů na evropskou bělošskou populaci. Pacienti černošského původu mají obvykle vyšší aktivitu lupusu, vyšší riziko lupusové nefritidy, výraznější histologické známky aktivity lupusové nefritidy a vyšší riziko vývoje terminálního chronického selhání ledvin (Contreras et al., 2006) s pravděpodobně vysokým podílem sociálních faktorů (Barr et al., 2003). Není ale jasné, zda je černošské etnikum prognosticky nepříznivým faktorem také u lupusové membranózní nefropatie, v jedné retrospektivní analýze (Bakir et al., 1994) tomu tak nebylo.

Dalším handicapem je modifikace randomizace u pacientů s nižší glomerulární filtrací (tito pacienti nebyli randomizováni k léčbě cyklosporinem). Otevřenou otázkou také je, zda pacienti neměli být léčeni po skončení roku indukční terapie jinou udržovací terapií než jen samotným prednisonem (např. kombinací prednisonu a azathioprinu). Kladem studie je dlouhodobé sledování pacientů (pět let), i když podstatně delší sledování pacientů v cyklofosfamidové větvi (až 10 let) budí další pochybnosti o randomizaci pacientů.

Dosavadní zkušenosti s léčbou lupusové membranózní nefropatie jsou limitované. V italské retrospektivní studii (Moroni et al., 1998), ve které bylo z devatenácti pacientů jedenáct léčeno kombinací kortikosteroidů a chlorambucilu a osm kortikosteroidy samotnými, byl u pacientů léčených kortikosteroidy a chlorambucilem trend k delší remisi a lepší stabilizaci renálních funkcí. V čínské práci (Chan et al., 1999) byla prokázána účinnost kombinace kortikosteroidů a cyklofosfamidu. Retrospektivní analýza pacientů s lupusovou membranózní nefropatií z velké studie srovnávající léčbu lupusové nefritidy cyklofosfamidem a mykofenolátem (Radhakrishnan et al., 2005) ukázala, že u lupusové membranózní nefropatie je pravděpodobně mykofenolát srovnatelně účinný jako cyklofosfamid. Autoři samotní již v minulosti popsali malé skupiny pacientů s lupusovou membranózní nefropatií léčených cyklosporinem (Radhakrishnan et al., 1994).

Komentovaná studie je tak přes své nedostatky největší randomizovanou studií u lupusové membranózní nefropatie a její závěry je nutno brát v úvahu při rozhodování o léčbě daných pacientů. Přes určité nevýhody (složitější monitoraci, větší riziko relapsů) představuje cyklosporin i u pacientů s lupusovou membranózní nefropatií srovnatelně účinnou alternativu léčby cyklofosfamidem.

#### Literatura

- Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am. J. Kidney Dis* 1994;24:159–171.
- Beck LH, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis. Where are we now? *J Am Soc Nephrol*, 11. 3. 2009, epub ahead of print.
- Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039–2046.
- Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African-Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846–1851.
- Chan TM, Li FK, HaoWK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999;8:545–551.
- Mercadal L, Moncel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1771–1778.
- Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:681–686.
- Radhakrishnan J, Kunis CL, D'Agati V, et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;42:147–154.

Radhakrishnan J, Ginzler E, Appel G. Mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVCY) for severe lupus nephritis (LN): subgroup analysis of patients (pts) with membranous nephropathy (SLE-V). *Abstrakt. J Am Soc Nephrol* 2005;16:8.

## Konkrementy v ledvinách a riziko vzniku chronického onemocnění ledvin

Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:804–411.

Jak přítomnost konkrémentů v ledvinách, tak i přítomnost chronického onemocnění ledvin (CKD) postihuje významnou část dospělé populace (5 %, resp. 13 %). Je známo, že CKD se často vyvíjí, jsou-li přítomny konkrémenty, které vznikají v rámci vzácných dědičných onemocnění (např. primární hyperoxalurie, Dentovy nemoci, 2-8 hydroxyadenin krystalurie, cystinurie). Nefrokalcinóza či ukládání krystalů v ledvinách může vést k postupné ztrátě glomerulární filtrace a vzniku chronického selhání ledvin (CHSL) v časném věku. Nejvýznamnější skupinou konkrémentů způsobujících CHSL jsou infekční konkrémenty (struvity), které mohou vést ke vzniku obstrukční nefropatie. Ačkoli přímý podíl konkrémentů na vzniku CHSL je relativně malý (kolem 3,2 % pacientů vstupujících do pravidelného dialyzačního léčení) (Jungers, 2004), mohou konkrémenty přispívat ke vzniku CHSL u pacientů s jiným základním onemocněním ledvin. V jedné průřezové studii bylo možno pozorovat sníženou funkci ledvin u nemocných s litiázou ve srovnání s obecnou populací (Worcester, 2006). V další studii byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGF) nižší u obézních pacientů a obézních nemocných s litiázou ve srovnání s obecnou populací (Gillen, 2005). Vupputuri a spol. (2004) prokázali zvýšené riziko vzniku CKD u pacientů s litiázou i bez arteriální hypertenze.

Cílem studie bylo porovnat incidenci CKD u souboru pacientů, kteří vytvářejí močové konkrémenty v ledvinách, s kontrolním souborem. Výzkum byl proveden na populaci žijící v administrativní jednotce Olmsted County. Do souboru byly zahrnuty osoby, u nichž byla v období 1986–2003 poprvé stanovena diagnóza konkrémentu v ledvinách. Kontrolní soubor (v poměru 3 : 1) byl vytvořen z osob, které byly vyšetřovány ve zdravotnických zařízeních Olmsted County v odpovídajícím období z jiných důvodů než pro nefrolitiázu. CKD bylo vyhodnoceno následujícími způsoby: 1) z dostupné zdravotnické dokumentace byly získány specifické diagnózy vztahující se k CKD (CHSL, diabetická nefropatie, proteinurie) – jako složený sledovaný ukazatel bylo voleno CHSL (dialýza či transplantace) nebo úmrtí z důvodu CKD; 2) CKD bylo u menšího podsouboru litiatiků (n = 146) rovněž vyhodnoceno stanovením sérové koncentrace kreatininu (S-Kr). Diagnóza CKD bylo stanovena v případech, že eGF (MDRD formule) byla < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Aby nedošlo k záměně za akutní selhání ledvin, byl stanoven požadavek na přítomnost zvýšené hodnoty S-Kr v odstupu časové periody 90 dnů od prvního zjištění zvýšeného S-Kr. Z analýzy byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo prokázáno CKD před zjištěním nefrolitiázy či v době zjištění, a také ti, u nichž byla doba sledování < 90 dní. K údajům o litiáze a CKD byly přiřazeny údaje o komorbiditách (hypertenzi, diabetu, obezitě, dyslipidémii, dně aj.).

Ve sledovaném období 1986–2003 bylo v oblasti Olmsted County zjištěno 4 774 litiatiků a 12 975 kontrolních osob. Po vyloučení osob s dříve zjištěným (prevalentním) CKD a/nebo prevalentním

zvýšením S-Kr a osob s nedostatečně dlouhou dobou sledování bylo identifikováno 4 066 litiatiků s podezřením na nově zjištěnou diagnózu CKD a 10 150 kontrolních osob spárovaných s pacienty s litiázou s ohledem na věk (průměr 44 let), pohlaví (59 % mužů) a délku sledování ve zdravotnickém zařízení (průměr 18 let) před indexovaným datem (v případě litiatiků dobou zjištění litiázy) a po indexovaném datu do stanovení poslední hodnoty S-Kr či úmrtí (průměrná doba necelých devět let v obou skupinách). U pacientů s litiázou byly přítomny častěji než u kontrolní populace následující komorbidity: hypertenze, diabetes mellitus, porucha lipidů, dna a ischemická choroba srdeční. Naopak méně často byla u těchto pacientů pozorována závislost na alkoholu. Po vyřazení pacientů, u nichž nebyly k dispozici údaje o S-Kr z dalšího období, zůstalo k vyhodnocení 2 969 pacientů-litiatiků a 6171 pacientů z kontrolního souboru. Klinická diagnóza CKD měla vyšší prevalenci u litiatiků než u kontrolních osob (6,9 vs. 3,1 %; OR 2,32; 95% IS 2,0–2,7). U pacientů s nefrolitiázou byla rovněž ve srovnání s kontrolní skupinou zjišťována zvýšená incidence CKD na podkladě klinické diagnózy (HR 1,67; 95% IS 1,48–1,88;  $p < 0,0001$ ) i na podkladě zvýšených hodnot S-Kr (resp. snížené eGF) ( $p \leq 0,01$ ). Přítomnost nefrolitiázy byla provázena trendem ke zvýšenému riziku vzniku CHSL a/nebo úmrtí spojeného s přítomností CKD, které však nedosáhlo statistické významnosti.

Závěrem tedy bylo konstatováno, že za období sledování v průměru 8,6 let bylo možné ve skupině litiatiků prokázat významně zvýšené riziko vzniku klinické diagnózy CKD oproti kontrolní populaci, a to jak na základě zvýšené hodnoty S-Kr, tak snížené hodnoty eGF. Toto riziko nebylo závislé na komorbiditách. Výsledky studie neumožňovaly jednoznačně se vyjádřit k mechanismu vzniku CKD u pacientů s nefrolitiázou a ani k riziku vzniku CHSL u těchto pacientů.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Ačkoli je přítomnost konkrementů v ledvinách tradičně považována za faktor potenciálně vedoucí či přispívající ke vzniku CHSL, zůstávají vztahy mezi nefrolitiázou a vývojem CKD ne zcela objasněné. Autoři komentovaného článku využili dostupné zdravotnické dokumentace v oblasti Olmsted County u souboru necelých 5 000 pacientů s incidentním výskytem konkrementu v ledvinách v rozmezí téměř dvou desetiletí (od roku 1986) k posouzení rizika vzniku CKD a/nebo zestupu S-Kr nad normální rozmezí (event. poklesu eGF pod normální rozmezí). Autorům se podařilo jednoznačně prokázat poměrně silnou vazbu mezi nefrolitiázou a CKD. U pacientů vytvářejících konkrementy byla zvýšena nejen incidence CKD (hodnocená od indexovaného období – tedy od okamžiku prvního záchytu nefrolitiázy), ale také prevalence CKD v období před indexovaným datem. U menšího počtu pacientů bylo možno tento trend ověřit i na podkladě dostupných údajů o funkci ledvin (hodnocených hodnotami S-Kr/eGF). Skutečnost, že u některých pacientů bylo zjištěno CKD ještě před prvním zaznamenaným výskytem nefrolitiázy, lze vysvětlit nejspíše tím, že konkrementy mohly být přítomny v asymptomatické podobě v období předcházejícím před první dokumentovanou epizodou nefrolitiázy. Ačkoli se celkově vyskytovaly různé významné komorbidity (hypertenze, diabetes mellitus, obezita, dna aj.) častěji u pacientů-litiatiků než u kontrolní populace, nepředstavovala přítomnost arteriální hypertenze ani obezity u pacientů s nefrolitiázou zvýšené riziko pro vznik CKD. O tom, jakými mechanismy dochází k rozvoji CKD u pacientů s nefrolitiázou, lze tak do značné míry pouze spekulovat. V rám-

ci studie nebylo možno získat údaje o typu konkrementů, typu použité medikace a lithotrypse. V budoucnu by bylo žádoucí zaměřit výzkum na identifikaci těch faktorů, které se mohou při vývoji CKD u pacientů s nefrolitiázou pravděpodobně uplatňovat: účinek některých léčebných prostředků, jako např. thiazidových diuretik a citrátů; dále pak na ovlivnění rizika typem/složením konkrementu, možný vliv lithotrypse rázovou vlnou, význam rekurentní obstrukce či chronické krystalurie. Ačkoli bylo možno v komentované studii pozorovat nejen těsnou vazbu mezi nefrolitiázou a chronickým poškozením ledvin, ale také tendenci ke zvýšenému výskytu CHSL u pacientů s nefrolitiázou, nedosáhl rozdíl ve výskytu CHSL mezi oběma skupinami statistické významnosti (který by se velmi pravděpodobně projevil při delší době sledování). Z hlediska praktického představuje studie další impuls k tomu, aby byla věnována větší pozornost pacientům s nefrolitiázou, jakožto skupině nemocných se zvýšeným rizikem CKD a vysoce pravděpodobně i s vyšším rizikem vývoje do CHSL. Jelikož nefrolitiáza i CKD jsou velmi často provázeny pouze malým počtem klinických příznaků a mohou snadno uniknout pozornosti, je třeba cíleně vyšetřit a sledovat klinické a laboratorní projevy CKD u pacientů s nefrolitiázou. To je zvláště důležité proto, že některé příčiny nefrolitiázy i faktory ovlivňující její vývoj lze léčbou či prevencí příznivě ovlivnit, a snížit tak potenciální riziko vývoje CKD.

## Literatura

- Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67:685–690.  
 Junger P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004;44:799–805.  
 Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol* 2004;14:222–228.  
 Worcester EM, Parks JH, Evan AP, Coe FL. Renal function in patients with nephrolithiasis. *J Urol* 2006;176:600–603.

## Výběr optimálního vzorce pro stanovení renálních funkcí z hlediska predikce mortality u starších osob

Pizzarelli F, Lauretani F, Bandinelli S, Windham GB, Corsi AM, Giannelli SV, Ferrucci L, Guralnik JM. Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1197–205.

**E**pidemiologickým aspektem chronického onemocnění ledvin (CKD) je věnována rostoucí pozornost napříč různými disciplínami medicíny. Pacienti s CKD, z velké části staršího věku (Coresh, 2007), jsou ohroženi nejen progresí CKD do stadia V, ale také zvýšeným rizikem morbidit a mortality z kardiovaskulárních příčin a mortalitou celkovou. Volba jednoduché, avšak dostatečně přesné metody pro odhad glomerulární filtrace (eGF) je proto klíčová při posuzování funkce ledvin u starších osob. V lékařské komunitě jsou široce akceptovány především následující rovnice: Cockcroftova a Gaultova (C-G) formule a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule. Zkrácená MDRD formule byla doporučena pro klasifikaci pacientů s CKD do jednotlivých stadií stanovených National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI). Zatímco výpovědní hodnota jednotlivých typů rovnic ve vztahu k reálné GF byla poměrně rozsáhle testována, byla prognostická hodnota těchto rovnic ve vztahu k mortalitě posuzována jen výjimečně. Cílem této práce bylo zhodnotit vztah mezi GF stanovenou pomocí různých rovnic



a mezi kardiovaskulární a celkovou mortalitou pozorovanou v průběhu šesti let u účastníků studie InCHIANTI.

Do souboru byli zahrnuti muži a ženy starší 65 let, účastníci se studie InCHIANTI. Ta probíhala v regionu Chianti a týkala se náhodně vybraného reprezentativního vzorku starších osob, u nichž byla provedena příslušná vyšetření při vstupu do studie a následně v tříletém a šestiletém intervalu. Po šesti letech byl proveden sběr dat týkající se mortality z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality (z jakýchkoli příčin). Byl proveden sběr moči za 24 hodin. V moči (U) byla stanovena koncentrace kreatininu ( $U_{cr}$ ) a přítomnost bílkoviny a v krvi (S) koncentrace kreatininu ( $S_{cr}$ ), urey, albuminu, C-reaktivního proteinu (CRP), celkového cholesterolu a glukózy. Byly vypočteny následující indexy renálních funkcí (vztahované na 1,73 m<sup>2</sup> povrchu těla):

- 24hodinová clearance kreatininu ( $C_{cr}$ ):  $U_{cr} \text{ (mg/dl)} \times U \text{ volum (ml)} / S_{cr} \text{ (mg/dl)} \times \text{délka sběru (min)}$
- C-G formule:  $(140 - \text{věk}) \times \text{váha} \times 0,85 \text{ (u žen)} / S_{cr} \times 72$
- eGF MDRD (6 proměnných) – tzv. MDRD-6:  $161,5 \times (S_{cr} - 0,999) \times (\text{věk} - 0,176) \times 0,762 \text{ (u žen)} \times (\text{urea} - 0,170) \times (\text{albumin} - 0,318)$
- eGF MDRD (4 proměnné) – tzv. MDRD-4:  $175 \times (S_{cr} - 1,154) \times (\text{věk} - 0,203) \times 0,742 \text{ (u žen)}$

Na podkladě definovaných kritérií byly zaznamenány diagnózy infarktu myokardu, anginy pectoris, chronického srdečního selhání, mozkové příhody, diabetu a hypertenze. Dále byla vyhodnocena fyzická aktivita (nízká, střední, vysoká) a konzumace alkoholu.

Vstupní kritéria splnilo celkem 942 osob. Průměrný věk byl 75 let. Pouze 1,6 % mužů a 1,3 % žen mělo hodnoty  $S_{cr}$  vyšší než 1,5 mg/dl. Průměrné hodnoty GF kolísaly od 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $C_{cr}$ ) až k 64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-6) přes hodnotu MDRD-4 ležící uprostřed. Komorbidity byly přítomny v souladu s dříve publikovanými údaji. Proteinurie byla zjištěna jen ojediněle (u 5,7 % osob) a obvykle mírného stupně. Po šesti letech zemřelo 171/942 účastníků (roční mortalita cca 3 %). Osoby, které zemřely, měly v průměru vyšší hodnoty  $S_{cr}$ , S-glukózy a CRP a nižší hodnoty cholesterolu. Byly rovněž starší, častěji mužského pohlaví, s nižší fyzickou aktivitou a byly častěji postiženy infarktem myokardu, mozkovou příhodou či srdečním selháním. Byla provedena korelační analýza mezi jednotlivými metodami stanovení GF: velmi dobrá korelace ( $r = 0,97$ ) byla prokázána mezi MDRD-4 a MDRD-6, korelace obou MDRD formulí s C-G formulí a  $C_{cr}$  byly podstatně horší. Záchyt prevalence CKD (zde eGF = < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kolísal dle použité metody (nejvyšší záchyt u CG – 40 %, nejnižší u MDRD-4 – 22 %). V Coxově modelu regresní analýzy byla testována vazba mezi celkovou mortalitou a vstupní funkcí ledvin kategorizovanou do stadií NKF-K/DOQI a hodnocenou různými rovnicemi. U účastníků s  $C_{cr}$  60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $C_{cr}$  < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla 1,7krát (resp. 1,9krát) vyšší pravděpodobnost, že zemřou, než u osob s  $C_{cr}$  > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U C-G formule měla skupina osob s  $C_{cr}$  < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 2,59krát vyšší riziko mortality než skupina referenční. Naopak obě MDRD formule neposkytly žádnou prognostickou informaci ve vztahu k úmrtí. Mozková příhoda, srdeční selhání, stupeň fyzické aktivity, CRP a cholesterol se ukázaly být nezávislými prediktory celkové mortality. Během šesti let došlo k úmrtí na kardiovaskulární příčiny u 67/942 (7,1 %) osob. Standardizované riziko úmrtí na kardiovaskulární příčiny rostlo úměrně v závislosti na poklesu eGF, hodnocené dle formule C-G, zatímco obě MDRD formule nebyly prediktivní. Korelační koeficienty mezi jednotlivými typy formulí a věkem byly následující:  $C_{cr}$  –1,26, C-G –1,4, MDRD-6

–0,54, MDRD-4 –0,55. S každým dalším rokem nad věk 65 let byla tedy detekce ztráty funkce ledvin metodami  $C_{cr}$  a C-G zhruba dvojnásobná proti metodě MDRD.

Studie prokázala, že míra záchytu CKD u starších osob se velmi různí v závislosti na použité metodě stanovení GF. Odstupňovaný pokles GF vyhodnocený dle  $C_{cr}$  a C-G formule, nikoli však MDRD formulí, představoval významnou predikci pro celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Lze předpokládat, že vliv věku je  $C_{cr}$  a C-G formulí reflektován vhodněji než v rámci MDRD formule.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Hledání optimální metody ke stanovení GF patří k předním a klíčovým tématům, jimiž se nefrologie zabývá. Pro vyšetření GF v rámci screeningových účelů lze jen obtížně použít přesné měření GF za použití infuzí inulinu (či iothalamátu), použití  $C_{cr}$  je do značné míry limitováno a vázáno na realizaci přesných sběrů moči. Pozornost a naděje se proto v poslední době upíraly směrem k zjednodušeným metodám odhadu GF. Cockcroftova a Gaultova formule byla validizována proti  $C_{cr}$ , zatímco MDRD formule proti iothalamátové clearance. Obě formule tak představují dvě odlišné proměnné, přičemž C-G je odhadem  $C_{cr}$  a MDRD odhadem GF. Prediktivní hodnota obou rovnic je do značné míry závislá na faktorech ovlivňujících metabolismus kreatininu, a je tudíž ovlivněna množstvím svalové hmoty. Ve snaze zlepšit odhad svalové hmoty a predikci renálních funkcí jsou do formulí zakomponovány věk, pohlaví, etnický původ a případně parametry výživy. Problémem je skutečnost, že zatímco rovnice vykazují dobrou shodu v rámci populací, ve kterých byly hodnoceny či validizovány, bývá jejich přesnost a použitelnost v rámci jiných populací obvykle nižší. Z toho důvodu není příliš překvapivé, že u osob vyšetřovaných v komentované studii se výsledky stanovení renálních funkcí lišily v závislosti na použité metodě a také zařazení osob do jednotlivých funkčních kategorií (stadií CKD) vykazovalo značné rozdíly (v závislosti na použité metodě). Prevalence CKD stanovená metodou C-G (40 %) tak převyšovala prevalenci stanovenou metodou MDRD-4 (22 %) téměř dvojnásobně. Je otázkou, zda se studovaná populace vyznačuje některými specifickými rysy a zda se liší od jiných skupin starších pacientů. Například u osob starších než 70 let z oblasti Jeruzaléma byla zjištěna prevalence CKD 34 % metodou MDRD-4 a 51 % metodou C-G (Maaravi, 2007). U klientů domů pečovatelských služeb ve Velké Británii starších než 80 let dosahovala prevalence CKD 83 % při stanovení metodou MDRD-4 a 97 % při stanovení metodou C-G (Carter, 2008). Rozdíly ve výsledcích mohou reflektovat odlišné charakteristiky studovaných populací, ale také odlišně volená kritéria pro jejich selekci. K uvedeným faktorům je třeba navíc připočíst další možný „zkreslující“ prvek, jímž je chronická onemocnění. Z některých studií je známo, že při jednorázovém vyšetření populace pomocí stanovení hodnoty  $S_{cr}$  může dojít k chybnému (nad)hodnocení CKD. To lze vyloučit opakovaným vyšetřením. V komentované studii byla provedena analýza toho, jak jednotlivé metody stanovení či odhadu GF vyhovují predikci mortality, která, jak známo, je významně vázána na rozsah funkčního poškození ledvin. Studie prokázala, že silný a nezávislý prediktor celkové a kardiovaskulární mortality představuje  $C_{cr}$  měřená pomocí 24hodinového sběru moči a/nebo pomocí C-G formule, nikoli podle MDRD rovnice. Tento trend bylo možno pozorovat bez ohledu na použitou metodiku, tj. ať již byly renální funkce zařazeny do kategorií dle K/DOQI, hodnoce-*

ny v dichotomickém modelu (hodnoty  $< \text{či} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), či hodnoceny v rámci Coxova modelu.

Výsledky jsou v souladu s nedávno publikovanou studií Perkovic a spol., ve které bylo prokázáno, že u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním poskytuje C-G formule lepší predikci významných klinických událostí než  $S_{cr}$  či MDRD-4 formule (Perkovic, 2006). Rozdíl ve výsledcích získaných v rámci komentované studie při použití  $S_{cr}$  a rovnice pro odhad  $S_{cr}$  resp. GF, lze vysvětlit nejspíše odlišným způsobem, jímž jednotlivé metody detekují pokles GF v čase. Největší přínos práce spočívá v tom, že poskytuje alespoň částečné vodítko pro orientaci v metodách stanovení GF v případech screeningu CKD u starších osob, zvl. s ohledem na mortalitní parametry: lze doporučit užití metody  $C_{cr}$  či C-G formulí, na rozdíl od MDRD formulí, u nichž nebyla prediktivní schopnost prokázána.

#### Literatura

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298:2038–2047.
- Carter JL, O'Riordan SE, Eaglestone GL, et al. Chronic kidney disease prevalence in a UK residential care home population. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1257–1264.
- Maaravi Y, Bursztyn M, Hammerman-Rozenberg R, Stessman J. Glomerular filtration rate estimation and mortality in an elderly population. QJM 2007;100:441–449.
- Perkovic V, Albert C, Arima H, et al. Predictive ability of different measures of kidney function: data from the PROGRESS study. JASN 2006;17:401A.

## Nové poznatky o léčbě akutní humorální rejekce

Leflaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, Hill GS, Glotz D, Suberbielle-Boissel C. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant 2009;9:1099–1107.

V posledních letech se značně zvýšilo povědomí transplantologů o akutní a chronické protilátkami zprostředkované rejekci transplantované ledviny. Jde především o nové techniky (Luminex) schopné zachytit i slabě reagující anti-HLA protilátky, které by se jinými metodami nepodařilo identifikovat. Výskyt protilátkami zprostředkované rejekce (AMR) je nadále vysoký, zvláště u senzitivizovaných nemocných, a její prognóza není stále dobrá. Úspěšnost terapie, zaměřené na T-lymfocyty, je malá. Léčba hyperimunními globuliny (IVIG) spolu s plazmaferézami nebo bez nich se stala běžnou léčbou AMR. Léčba monoklonální protilátkou anti-CD20 představuje další léčebnou alternativu, zvláště pro rezistentní rejekce, ale publikovaná sdělení byla zatím pouze ojedinělá.

Cílem této komentované prospektivní práce tak bylo porovnat dva léčebné režimy, vysoké dávky IVIG vs. IVIG spolu s plazmaferézami a anti-CD20 monoklonální protilátkou. Jednalo se o retrospektivní studii u pacientů s výskytem AMR v letech 2000–2005; všichni nemocní měli v době diagnózy přítomny dárcovsky specifické protilátky (někteří vyšetřeni retrospektivně ze zamražených sér) a také pozitivní histologický průkaz C4d. Všichni nemocní byli léčeni Thymoglobulinem v dávce 1,5 mg/kg za den po 7–10 dní a udržovací imunosuprese sestávala z MMF, tacrolimu či cyklosporinu A a steroidů. Všechny AMR byly léčeny třemi pulsy methylprednisolonu po 500 mg, cyklosporin byl změněn za tacrolimus. Dále byl použit dva různé protokoly; v letech 2000 a 2003 bylo 12 nemocných léčeno vysokou dávkou IVIG (2 g/kg v dvoudenní infuzi čtyřikrát po třech týdnech) a v letech 2004–2005 pak dalších 12 nemocných kombinací plazmaferéz, IVIG a monoklonální protilátky anti-CD20, kdy po plazmaferéze (celkem čtyřikrát) bylo podáno 100 mg/kg IVIG. Po poslední plazmaferéze dostali nemocní navíc IVIG 2 g/kg čtyřikrát po třech týdnech

a dvakrát po týdnu rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>. Jeden nemocný s refrakterní humorální rejekcí v této skupině podstoupil splenektomii.

Všichni nemocní byli sledováni po 36 měsících, po třech měsících od diagnózy byla navíc provedena protokolární biopsie. U všech nemocných se AMR vyskytla do tří měsíců po transplantaci, medián byl 15 dní po transplantaci. V první skupině vyžadovalo dialýzu do tří měsíců po diagnóze AMR 25 % nemocných, nikoli však nemocní z druhé skupiny. U nemocných, kteří nevyžadovali dialýzu, pak byla renální funkce srovnatelná v obou skupinách. Celkem 90 % nemocných mělo tři měsíce po epizodě AMR pozitivní přítomnost dárcovsky specifických protilátek (metoda Luminex) a ve druhé skupině to bylo 83,3 %. Po třech letech po epizodě AMR přežívalo 50 % štěpů v první skupině a 91,7 % ve skupině druhé. Glomerulární filtrace byla u funkčních štěpů v obou skupinách podobná. Jeden nemocný v první skupině zemřel po návratu do dialyzačního léčení. Nemocní, kteří měli zvýšené hodnoty dárcovsky specifických protilátek po třech měsících od AMR, měli vyšší riziko selhání štěpu. Koncentrace protilátek v době diagnózy neměly žádnou prediktivní hodnotu pro riziko ztráty funkce štěpu. Přítomnost leukocytů v glomerulech po třech měsících byla spojena s rizikem ztráty funkce štěpu, samotná opakovaná přítomnost C4d neměla prognostický význam.

Tato studie ukázala, že excesivní imunomodulace s kombinací plazmaferéz, IVIG a rituximabu má lepší dlouhodobé výsledky než opakované podání vysokých dávek IVIG samotných.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Protilátkami zprostředkovaná rejekce je relativně vzácnou komplikací po transplantaci ledviny. Její výskyt stoupá v případech opakovaných transplantací, a tak není divu, že se s ní setkáváme častěji i u nás. Pro část čtenářů Postgraduální nefrologie znalých transplantací problematiky tak tento článek může být velmi zajímavý. U akutní, protilátkami zprostředkované rejekce totiž zatím není jasně definována léčba, která se tak často liší případ od případu a určitě centrum od centra. Tradiční kombinace plazmaferéz s intravenózními imunoglobuliny v různých dávkách je úspěšná u většiny nemocných také v našem centru (Slatinská et al., 2009). Je ale asi s výhodou úvodní léčbu zakončit monoklonální protilátkou anti-CD20 (rituximab), zaměřenou na nezralé B-lymfocyty. I když antigen CD20 není přítomen na plazmatických buňkách produkujících protilátky, právě blokáda funkce protilátek nespecifickými IVIG, jejich dočasné odstranění z oběhu a potlačení budoucí produkce se nabízí jako logický řetězec terapeutických opatření. Zatím ale žádná prospektivní studie nesledovala výhodu přidání rituximabu k léčebnému režimu založenému na kombinaci plazmaferéz a IVIG. V případě kombinace plazmaferéz a rituximabu byla zaznamenána dobrá účinnost, ale vysoký výskyt infekčních komplikací (Rostaing et al., 2009) V této komentované studii použili autoři extrémně vysoké dávky imunoglobulinů, a léčba tak byla velmi nákladná. Vzhledem k celosvětovému hladu po IVIG a regulaci jejich distribuce není možné předpokládat, že bude schůdné napodobovat režim popsany autory práce. Každopádně vysoké dávky IVIG (2 g/kg) spolu s rituximabem byly s úspěchem použity jako desenzitizační protokol u nemocných s vysokou frekvencí anti-HLA protilátek na dialýze (Vo et al., 2008), opět se ale nezdá být pravděpodobné, že bychom tuto léčbu mohli nabídnout všem potřebným nemocným. Další zajímavou otázkou je, zda samotné odstraňování již přítomných protilátek z periferní krve plazmaferézami má vůbec nějaký smysl. V minulosti se uvažovalo o imunoabsorpci jako o možném řešení akutní



*i chronické protilátkami zprostředkované rejekce. Nyní se zdá, že imunoabsorpce nebude mít v této diagnóze svoje místo, především proto, že je ekonomicky nákladnější než plazmaferézy. Jako obvykle ale platí, že bez kontrolovaných randomizovaných studií nebudeme mít ani v případě léčby akutní humorální rejekce správnou odpověď. Navíc se zdá, že beze změny financování léčby rizikových nemocných nebudeme moci postoupit kupředu.*

#### Literatura

Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: an update. *Transplantation* 2009;87:1261.

Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009;13:108–112.

Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242–251.

## Příjem fruktózy a vitamínu C neovlivňuje riziko vzniku hypertenze

Forman JP, Choi H, Curhan GC. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:863–871.

Četné prospektivní observační studie dokládají, že zvýšená koncentrace kyseliny močové může představovat závažný nezávislý rizikový faktor pro rozvoj hypertenze, a tedy i pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění, a spolu s proteinurií i velmi významný faktor progresu CKD. Experimentální data získaná u potkanů prokázala, že dieta obohacená fruktózou vedla k rozvoji mírné a střední hyperurikémie, následně ke zvýšenému krevnímu tlaku a k projevům endoteliální dysfunkce. Po farmakologické redukci koncentrace kyseliny močové vymizely známky endoteliální dysfunkce a následně i indukované hypertenze.

Také některé studie v humánní medicíně zjistily, že vyšší příjem fruktózy podaný v infuzní podobě či při perorálním příjmu významně lineárně koreloval se zvýšením koncentrace kyseliny močové v séru, zatímco vyšší příjem vitamínu C byl naopak spojen s jejím snížením. Vyšší příjem fruktózy byl tak spojen se zvýšeným rizikem rozvoje dny, zatímco vyšší příjem vitamínu C toto riziko významně snižoval.

Autoři studie si proto položili klíčovou otázku, zda zvýšený příjem fruktózy v dietě na straně jedné a vitamínu C na straně druhé může též – zprostředkovaně při změnách koncentrace kyseliny močové – významně ovlivnit incidenci hypertenze v populaci. Některé modelové situace při léčbě nemocných s metabolickým syndromem předpokládaly, že omezení příjmu fruktózy v dietě může přímo ovlivnit spolu s inzulinovou rezistencí a závažnost hypertenze. Na druhé straně je též známo, že kyselina močová představuje účinný antioxidant a také infuze obsahující kyselinu močovou u lidí – na rozdíl od experimentálních studií – neprokázaly nepříznivý účinek na endoteliální funkci (u diabetiků či kuřáků bylo dokonce zjištěno mírné zlepšení parametrů endoteliální dysfunkce). Z tohoto pohledu jsou zajímavé studie s podáváním allopurinolu, který blokádu xantinoxidázy redukuje tvorbu samotné kyseliny močové, ale ovlivňuje též antioxidační kapacitu séra. Analogický efekt nebyl prokázán při podávání urikosurika probenecidu.

V této dlouhodobé prospektivní studii byl sledován vztah mezi uvedenými dvěma nutrienty diety (fruktóza a vitamin C) ve vztahu k sérové koncentraci kyseliny močové a riziku rozvoje hypertenze ve třech velkých kohortních studiích souhrnně sledujících více než 200 000 účastníků (The Nurses Health Study 1, NHS1; The Nurses

Health Study 2, NHS2; Health Professional follow-up study, HPFS). Hypotetický předpoklad byl, že vyšší příjem fruktózy v dietě bude spojen s vyšším rizikem rozvoje hypertenze, zatímco zvýšený příjem vitamínu C s rizikem sníženým. Ve studii NHS1 byl medián věku 49 let a BMI 23,4 kg/m<sup>2</sup>. Medián příjmu fruktózy vyjádřený procentem denního příjmu energie činil 9,3 %. Medián příjmu vitamínu C byl 190 mg/den. V kohortě NHS2 byl medián věku 36 let, medián BMI 23,0 kg/m<sup>2</sup>. Medián příjmu fruktózy činil 9,1 % a vitamínu C 156 mg/den. Ve studii HPFS byl medián věku 52 let a medián BMI 24,8 kg/m<sup>2</sup>. Medián příjmu fruktózy pak 9,3 % a vitamínu C 225 mg. Všechny tyto studie byly zahájeny v letech 1984 až 1991. Během dvacetiletého sledování při celkem 2 502 357 kontrolách bylo zjištěno celkem 58 162 případů nově zjištěné hypertenze (ve studii NHS1 31 107 případů, ve studii NHS2 15 863 případů a ve studii HPFS 11 192 případů). Při analýze stravovacích zvyklostí byli při sekundární analýze vyloučeni nemocní, kteří užívali vitamin C navíc v rámci multivitaminové podpory. Příjem fruktózy byl ve formě pevné (potrava) či tekuté (nealkoholické, většinou ovocné nápoje i nápoje s kolou).

Vztahy mezi příjmem fruktózy, vitamínu C, koncentrací kyseliny močové, rozvojem a závažností hypertenze byly hodnoceny vícerozměrnou analýzou. Nemocní, kteří měli větší energetické zastoupení fruktózy (především v souvislosti se slazenými nápoji), měli v průměru signifikantně vyšší koncentraci kyseliny močové. Již krátce po požití fruktózy se urikémie zvyšuje a přetrvává v závislosti na dávce fruktózy několik hodin. Tento účinek nebyl prokázán při podání glukózy či jiných jednoduchých cukrů. Účinek vitamínu C není tak bezprostřední, nicméně u mužů s příjmem vyšším než 1 000 mg vitamínu C za den byl zaznamenán pokles kyseliny močové na 336 μmol/l ve srovnání s hodnotou 366 μmol/l při příjmu nižším než 250 mg za den. Podobně Huang a spol. v randomizované studii u mužů i u žen středního věku s příjmem vitamínu C vyšším než 500 mg po dobu osmi týdnů zjistili pokles kyseliny močové o 30 μmol/l. Snížení sérové koncentrace kyseliny močové se realizuje nejspíše prostřednictvím urikosurického účinku, neboť jak vitamin C, tak kyselina močová jsou reabsorbovány transportními mechanismy v proximálním tubulu. Vyšší koncentrace vitamínu C v tubulární moči může kompetitivně inhibovat resorpci kyseliny močové tubulem. Molekulárně genetické studie transportních mechanismů podporují představu, že změna transportu kyseliny močové souvisí s cis-inhibicí natrium-dependentního ko-transporteru SLC5A8/A12. Navíc, větší příjem vitamínu C může zvyšovat samotnou glomerulární filtraci a tím potencionovat urikosurický účinek.

V komentované studii byl také sledován výskyt dny. V HPFS souboru bylo prokázáno signifikantně zvýšené riziko ( $p < 0,001$ ) při zvýšeném příjmu fruktózy a sníženém příjmu vitamínu C. Tento nálezný nebyl signifikantní v ostatních dvou studiích, kde byly zastoupeny převážně ženy mladších věkových kategorií.

Souhrnný závěr této velké prospektivní studie neprokázal jednoznačný vliv příjmu fruktózy a vitamínu C v dietě na rozvoj hypertenze ve sledovaných souborech.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Otázka vlivu hyperurikémie na rozvoj hypertenze a její závažnost není dosud objasněna. Ze 14 významnějších studií v poslední době pouze dvě jednoznačně dokumentovaly pozitivní korelace mezi hyperurikémií a hypertenzí. Hyperurikémie je zde také považována za nezávislý rizikový faktor rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Výsledky studií napovídají, že oproti experimentálním modelům hypertenze u potkanů je vznik hypertenze u lid-*



ského populace multifaktoriální. Proto také nebyla v této studii prokázána přímá korelace mezi zvýšením koncentrace kyseliny močové způsobené nutrieny a hypertenzí. Jedním z možných vysvětlení je zjištění, že kyselina močová per se není přímo patogenní při vzniku hypertenze u lidí, a naopak může představovat významný pozitivní marker v procesu oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce, který by mohl být jako takový zahrnut do patogeneze hypertenze. Paradoxně infuze kyseliny močové – ve srovnání s analogickou studií v experimentu – zlepšovala endoteliální dysfunkci u kuřáků a nemocných s diabetem.

Studie má svá četná omezení. Především se jednalo o soubor mladých jedinců s převládajícím podílem žen a nízkou hodnotou BMI. Přes dlouhodobost sledování nebyla provedena přesná analýza změny hodnot BMI, nebyla zjištěna podrobnější anamnestická data a také nebyl vzat v potaz příjem NaCl v dietě. Zcela jiná situace může být u nemocných s již rozvinutým metabolickým syndromem, zvláště pak ve vyšších věkových kategoriích. V jiné významné studii publikované nedávno Navaneethanem a spol. v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation* byl sledován rozdíl možného vlivu zvýšené koncentrace kyseliny močové na hypertenzi a kardiovaskulární onemocnění u nemocných s negativním nefrologickým nálezem ve srovnání s pacienty s chorobami ledvin. Jak známo, se snížením funkce ledvin sekundárně stoupá koncentrace kyseliny močové. Sledovaný soubor zahrnoval celkem 15 366 nemocných z databáze *Atherosclerotic Risk In Communities (ARIC)* v Utahu. Nemocní byli rozděleni dle úrovně eGFR a dále dle koncentrace kyseliny močové. Zvlášť byli vyčleněni nemocní s eGFR nižší než 60 ml/min a s koncentrací kyseliny močové u mužů přesahující 413  $\mu\text{mol/l}$  a u žen 354  $\mu\text{mol/l}$ . Vícerozměrná analýza byla provedena i s ohledem na přítomný metabolický syndrom včetně hypertenze.

Paradoxně však korelace mezi zvýšenou koncentrací kyseliny močové a hypertenzí byla prokázána pouze u nemocných s metabolickým syndromem, ale bez nefrologické anamnézy. Hyperurikémie úzce korelovala s inzulinovou rezistencí a následnou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou. Je tedy zřejmé, že při posuzování nutričního vlivu fruktózy a vitamínu C je třeba též zohlednit sníženou renální funkci. Rozvoj hypertenze za těchto podmínek je zdánlivě méně pravděpodobný. Zvýšené koncentrace kyseliny močové u nefrologických nemocných ale mohou být spojeny s rozvojem akutní či chronické tubulointericiální nefritidy, obstrukční uropatie a dnou. Také histologické nálezy v biopsiích svědčí pro významnou roli urátových krystalů nejen při depozici v tubulech a intersticiu, ale i v souvislosti s cévním poškozením.

Na rozdíl od výsledků výše uvedené komentované studie údaje z *National Health and Nutrition Survey (NHANES)* dokládají rizikovost hyperurikémie v širší populaci nemocných ohrožených kardiovaskulárními chorobami.

Je tedy zřejmé, že hyperurikémie by měla být spolu s ostatními metabolickými poruchami upravována jak v širší populaci, tak u nefrologických nemocných.

#### Literatura

- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension in men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287–292.
- Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effect of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1843–1847.
- Krishan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298–303.
- Navaneethan SD, Buddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:1260–1266.

## Hypotenze, léčba antibiotiky a akutní poškození ledvin v sepsi: „time is of the essence“

Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, Ellis P, Guzman J, Marshall J, Parrillo JE, Skrobik Y, Kumar A. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871–881.

Sepse je v 50 % případů příčinou akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) u nemocných na JIP a představuje tak nejdůležitější a nejčastější příčinu AKI u této populace pacientů. Mortalita septických nemocných se současným akutním selháním funkce ledvin dosahuje 70–80 %, a převyšuje tak mortalitu pacientů s jinými příčinami AKI. Pro septické AKI neexistuje specifická farmakologická léčba. Zcela klíčovým aspektem úspěšné terapie je však včasná, na konkrétní cíle zaměřená úvodní hemodynamická resuscitace (early goal directed therapy, EGDT). Přínos včasné intervence je doložen i u řady dalších akutních stavů v medicíně (např. časná reperfuze u akutního infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody či masivní plicní embolie, resuscitace polytraumat apod.). Nedávno byl k této skupině přiřazen i septický šok, resp. časování antibiotické (ATB) léčby: podání ATB do jedné hodiny od diagnózy těžké sepse/septického šoku významně zlepšuje přežití těchto nemocných (Kumar et al., 2006). Vliv časové prodlevy od vzniku septické hypotenze do zahájení ATB léčby na rozvoj AKI, ačkoli intuitivně předvídatelný, nebyl dosud studován a doložen.

Autoři komentované studie si stanovili následující cíle: 1) Posoudit incidenci časného AKI (vznik do 24 h od přijetí) u septického šoku; 2) Popsat klinickou charakteristiku a závažnost časného AKI u této populace pacientů; 3) Analyzovat vztah mezi intervalem od rozvoje hypotenze do zahájení účinné ATB léčby a výskytem a závažností AKI. Do retrospektivní analýzy multicentricky a prospektivně sbíraných dat bylo zahrnuto 4 532 dospělých pacientů splňujících kritéria septického šoku. Vyřazeni byli nemocní vyžadující chronickou náhradu funkce ledvin; AKI bylo definováno dle kritérií RIFLE. Za septickou hypotenzí byla považována hypotenze (střední arteriální tlak < 65 mm Hg, systolický krevní tlak < 90 mm Hg nebo pokles systolického tlaku o > 40 mm Hg chronických hodnot) přetrvávající po podání více než 2 l fyziologického roztoku nebo jeho ekvivalentu. Časné AKI bylo přítomno u 64,4 % nemocných v době do 24 h od vzniku hypotenze. Dle klasifikace RIFLE mělo 16,3 % nemocných kategorie „riziko“, 29,4 % „poškození“ a 18,7 % „selhání“. Pacienti s AKI byli starší, ve větším počtu ženy, měli více komorbidit a větší závažnost akutního onemocnění. Medián doby od vzniku hypotenze do zahájení ATB léčby byl 5,5 h (IQR 2,0–13,3). Léčba ATB byla u pacientů s AKI zahájena významně déle než u pacientů bez AKI (6,0 h vs. 4,3 h,  $p < 0,0001$ ). Opožděné zahájení ATB léčby bylo spojeno s vyšší pravděpodobností rozvoje AKI (OR 1,14; 95%CI 1,10–1,20;  $p < 0,01$ ) a jeho závažností. Incidence AKI byla proporcionálně (ve všech skupinách dle RIFLE) spojena s významně vyšší pravděpodobností úmrtí na JIP (OR 1,73; 95% CI 1,60–1,9;  $p < 0,0001$ ) i v nemocnici (OR 1,62; 95% CI 1,5–1,7;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání s nemocnými bez AKI. Přeživší pacienti s AKI vyžadovali delší léčbu na JIP i v nemocnici.

## ■ KOMENTÁŘ

MUDr. Aleš Kroužek, Ph.D.,

doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Klinicky důležitým výsledkem této studie je skutečnost, že opožděné podání ATB léčby při septickém šoku přispívá k významnému nárůstu incidence AKI. Čím delší je interval od vzniku hypotenze do zahájení adekvátní ATB léčby, tím závažnější je nejen AKI, ale i mortalita nemocných. Tyto závěry v sobě nesou zásadní informaci pro rutinní praxi: rychlá identifikace sepse a včasné (optimálně do jedné hodiny od stanovení diagnózy) podání adekvátní ATB léčby jsou prioritními determinantami přežití a prevence orgánové dysfunkce. Výsledky rovněž potvrzují nedávné studie ukazující nejen narůstající incidenci sepse a AKI (dva ze tří pacientů v komentované studii mělo AKI) (Bagshaw et al., 2008), ale i skutečnost, že závažnost AKI dle kritérií RIFLE se promítá do celkové mortality: čím těžší průběh AKI, tím vyšší mortalita pacientů. Studie Bagshaw a spol. není bez omezení: 1) Observační studie je zatížena řadou potenciálních zkreslení. 2) Autoři sledovali pouze incidenci AKI v prvních 24 h. Studie tudíž vysoce pravděpodobně podhodnocuje skutečnou incidenci septického AKI, protože nezahrnuje AKI, které se vyvine v dalším průběhu pobytu na JIP (tzv. ICU-acquired AKI). 3) Studie neposkytuje informace o dlouhodobém přežití, zotavení renálních

funkcí a neuvádí podíl nemocných vyžadujících náhradu funkce ledvin 4) Z pochopitelných důvodů nejsou vysvětleny mechanismy objasňující vztah mezi načasováním ATB léčby a výskytem septického AKI. Lze však předpokládat, že časná a adekvátní ATB terapie společně s agresivní hemodynamickou resuscitací zamezuje rozvoji masivního systémového zánětu. Klinické i experimentální studie totiž prokazují velmi úzký vztah mezi mírou proinflammatorní odpovědi a rozvojem AKI (Kinsey et al., 2008).

Komentovaná studie svědčí pro existenci „zlaté hodiny“, která je rozhodující pro minimalizaci mortality a renální morbidity u pacientů v septickém šoku. Časový interval, který uplyne od stanovení diagnózy těžké sepse/septického šoku do prvního podání adekvátního ATB se tak dostává na seznam indikátorů kvality péče o tyto nemocné a měl by být implementován v každé instituci (Dellinger et al., 2008).

## Literatura

Bagshaw SM, George C, Bellomo R. ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care 2008;12:R47.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34:17–60.

Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. Nephron Exp Nephrol 2008;109:102–107.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589–1596.

## Výběr z Nature Medicine

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Nature Medicine je časopis (impact factor 26), který uveřejňuje objevy v medicíně základního významu. Je jistě potěšující, že v posledním roce uveřejnil čtyři vynikající práce zásadním způsobem ovlivňující náš pohled na některé nemoci ledvin. Dvě z nich krátce komentujeme v tomto čísle Postgraduální nefrologie.

Neubert K, Meister S, Moser K, et al. **The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis.** Nat Med 2008;14:748–755.

Účinnost inhibitorů proteasomu v léčbě myelomu koreluje se syntézou monoklonálního imunoglobulinu. Inhibitor proteasomu bortezomib odstraňuje krátce i dlouho žijící plazmatické buňky aktivací odpovědi na nesprávně svinuté proteinové molekuly (unfolded protein response) s následnou apoptózou. U dvou myších kmenů (NZB/W F1 a MRL/lpr) s onemocněním podobným lupusu vedla léčba bortezomibem k depleci plazmatických buněk produkujících protilátky proti dvojitě vláknové DNA, prakticky eliminovala produkci autoprotilátek, zmírnila vývoj glomerulonefritidy a prodloužila přežití zvířat. Eliminace autoreaktivních plazmatických buněk inhibitory proteasomu by tak mohla představovat u systémového lupusu (a potenciálně i u jiných autoimunitních chorob) novou a účinnou terapeutickou strategii.

## ■ KOMENTÁŘ

K trvající aktivitě autoimunitních chorob zřejmě rozhodujícím způsobem přispívá tvorba autoprotilátek dlouho žijícími plazmatickými buňkami, které reagují minimálně na imunosupresivní léčbu a nejsou eliminovány ani rituximabem. Inhibitor proteasomu aktivuje apoptózu plazmatických buněk protilátkami produkujících buněk v závislosti na intenzitě jejich produkce. Bortezomib by se tak mohl stát novou nadějí pro pacienty se systémovým lupus erythematosus i jinými autoimunitními chorobami. Jeho účinnost u lidí ale bude pochopitelně nutno

ověřit prostřednictvím klinických studií, první pozorování i u lidí jsou slibná.

Kain R, Exner M, Brandes R, et al. **Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis.** Nature Medicine 2008;14:1088–1096.

Pauciimunitní fokální nekrotizující glomerulonefritida je asociována s protilátkami proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA). Nedávno popsané protilátky proti lysosomálnímu membránovému proteinu-2 (LAMP-2) jsou přítomny téměř u všech pacientů s ANCA-asociovanou fokální nekrotizující glomerulonefritidou, tedy jak u pacientů s protilátkami proti proteináze 3, tak u pacientů s protilátkami proti myeloperoxidáze. Protilátky proti LAMP-2 vyvolávají u potkanů pauciimunitní fokální glomerulonefritidu a monoklonální protilátky proti LAMP-2 indukují *in vitro* apoptózu lidských endotelových buněk. Epitop LAMP-2 (P41-P49), proti kterému reagují tyto autoprotilátky, je identický s epitopem bakteriálního adhesinu FimH a anti-LAMP-2 protilátky zkříženě reagují i s tímto epitopem. Potkani imunizovaní FimH vyvinuli pauciimunitní fokální nekrotizující glomerulonefritidu a také protilátky proti potkanímu i lidskému LAMP-2. Infekce patogeny, které mají fimbrie, často předchází vzniku fokální nekrotizující glomerulonefritidy. Autoimunita k LAMP-2 vyvolaná protilátkovou reakcí k FimH může představovat klinicky významný molekulární mechanismus vývoje fokální nekrotizující glomerulonefritidy.

## ■ KOMENTÁŘ

Průkaz významné role anti-LAMP-2 protilátek v patogenezi ANCA-asociované vaskulitidy může mít zásadní význam pro léčbu aktivního onemocnění i prevenci relapsů (antibakteriální léčba, imunizace). Koncentrace anti-LAMP-2 protilátek by navíc mohly korelovat s aktivitou onemocnění lépe než anti-PR3 a anti-MPO protilátky a jejich sledování by mohlo být velmi užitečné pro monitoraci aktivity a sledování terapeutické odpovědi.