

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VII Číslo 6

Prosinec 2009

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie Dušilová 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 Teplan, 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**

 **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 nemusejí 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: Virové infekce – stále nedořešený problém po transplantaci ledviny*..... 82
- *Prodloužení profylaxe cytomegalovirové nemoci u rizikové skupiny příjemců transplantace ledviny*..... 83
- *Intenzita náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných – konečně medicína založená na důkazech*..... 85
- *Hemoperfuze s polymyxinem B v léčbě seps – ne tak rychle!*..... 86
- *Je třeba se obávat infekce virem H1N1 u dialyzovaných nemocných?*..... 87
- *Postižení ledvin u primárního Sjögrenova syndromu*..... 88
- *Reziduální renální funkce při zahájení dialyzačního léčení a výsledky klinického sledování*..... 89
- *Revaskularizace nemá u pacientů se stenózou renální tepny příznivý vliv na kontrolu krevního tlaku, renální funkci ani kardiovaskulární prognózu*..... 91
- *Rychlý pokles glomerulární filtrace zvyšuje u starších pacientů kardiovaskulární riziko*..... 92
- *Zánět zhoršuje důsledky minerálové poruchy při nemocech ledvin*..... 93
- *Studie TREAT s darbepoetinem alfa u diabetiků 2. typu s chronickou chorobou ledvin ...* 95
- *Rejstřík věcný*..... 96
- *Rejstřík jmenný*..... 98



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



Česká
Transplantační
Společnost

www.transplant.cz

Perspektivy: Virové infekce – stále nedořešený problém po transplantaci ledviny

MUDr. Tomáš Reischig

Pokroky v imunosupresivní léčbě zásadně zlepšily výsledky orgánových transplantací. Potentní suprese především celulární imunity však logicky přináší i větší nároky na zvládnutí infekčních komplikací. Virové infekce představují největší problém. Jejich dopad bohužel není omezen na akutní klinické symptomy. Viry ovlivňují aloantigenní odpověď a spolu s přímým poškozením renálního parenchymu jsou dnes důležitou příčinou selhání štěpu. Hlavní úsilí je zaměřeno na zvládnutí dvou dominantních patogenů: polyomaviru a cytomegaloviru (CMV).

POLYOMAVIROVÁ NEFROPATIE

S polyomaviry asociovaná nefropatie (PVAN) způsobená z velké většiny virem BK (BKV) a velmi vzácně virem JC, je frustrující komplikace posledního desetiletí, která jednoznačně souvisí se zvýšenou účinností moderní imunosuprese. Její incidence je okolo 5 % a při absenci účinného antivirotika patří mezi hlavní příčiny selhání štěpu v prvních letech po transplantaci (Wiseman, 2009). Virus BK je DNA virus latentně perzistující v renálních tubulárních epitelálních buňkách. Klinicky se manifestuje intersticiální nefritidou s progresivním zhoršováním funkce štěpu. Existuje řada rizikových faktorů pro vznik PVAN, nicméně intenzita imunosuprese je dominantní. Kombinace tacrolimu s mykofenolátem je spojena s vyšším rizikem v porovnání s cyklosporinem a mykofenolátem (Brennan et al., 2005).

Pokroky v diagnostice – prostor pro preemptivní léčebné postupy

Definitivní diagnóza PVAN vyžaduje renální biopsii s průkazem cytopatických změn v tubulárních buňkách a BKV pomocí imuno-histochemie. Pouze stadium A s jinak prakticky normálním histologickým obrazem a obvykle normální funkcí štěpu je ovlivnitelné současnými léčebnými postupy. S přibývajícím zastoupením zánětu, tubulární atrofie a fibrózy intersticia dospěje k selhání štěpu přes 50 % pacientů. Zásadním problémem biopsie je fokální charakter PVAN s nemalou pravděpodobností falešně negativní biopsie především v kritickém stadiu A. Rovněž odlišení souběžné akutní rejecké je při absenci známek humorální rejecké (C4d pozitivita) a vaskulární rejecké prakticky nemožné (Drachenberg et al., 2004).

Konzistentní klinický průběh polyomavirové infekce, která začíná jako asymptomatická virurie s následnou progresí do virémie a finálně do PVAN, otevírá prostor pro léčebné intervence. Pomocí PCR metod je v prvních měsících po transplantaci virurie detekována až u 50 % pacientů a virémie u 10–15 % (Brennan et al., 2005; Hirsch et al., 2002). Virurie s virovou náloží $> 10^7$ kopií/ml a především perzistující virémie $> 10^4$ kopií/ml je patognomická pro parenchymové poškození a lze ji při známých limitech biopsie akceptovat jako důkaz pro pravděpodobnou diagnózu PVAN. Systematická monitorace asymptomatických pacientů pomocí kvantitativního PCR z moči a plazmy s preemptivní redukcí imunosuprese při nálezů signifikantní virémie vede k redukcí výskytu PVAN. Riziko vzniku akutní rejecké je nízké (Brennan et al., 2005). Jaká hodnota virémie by měla vést ke změně imunosuprese, není jednoznačné. Nicméně vzhledem k vysoké pravděpodobnosti PVAN při virové náloži $> 10^4$ kopií/ml by pro zabránění PVAN měly být intervenovány nižší hodnoty virové nálože. K aktivaci polyomaviru dochází již v prvních měsících po transplantaci. Dřívější doporučení zahájit monitoraci až tři měsíce po transplantaci může vést k přehlédnutí časných PVAN. Je vhodné provádět PCR testování již od prvního měsíce (Wiseman, 2009).

Léčba již přítomné polyomavirové nefropatie

Omezené léčebné možnosti vyplývají ze skutečnosti, že neexistuje účinné antivirotikum. Redukce imunosuprese a včasná diagnóza (stadium A) jsou základními kameny léčby. PVAN diagnostikovaná v protokolární biopsii má lepší vyhlídky než diagnóza provedená pro zhoršenou funkci štěpu. Z retrospektivních analýz vyplývá, že vysazení kalcineurinového inhibitoru nebo mykofenolátu časně po diagnóze vede k lepšímu přežívání štěpů než pozvolné snižování dávek imunosupresiv (Weiss et al., 2008). Randomizovaná studie určující optimální způsob redukce imunosuprese však neexistuje. Po redukcí imunosuprese lze detekovat nárůst BKV specifických T-lymfocytů s následným vymizením virémie (Binggeli et al., 2007). Virémie však klesá také u terminálního stadia PVAN s těžkou fibrózou a nezvratným selháním štěpu. Společně s redukcí imunosuprese byly empiricky zkoušeny další látky s potenciálním antivirovým účinkem: leflunomid, cidofovir, intravenózní imunoglobuliny a fluorochinolony. Žádný postup nebyl testován v randomizované studii. Výsledky publikovaných studií jsou rozporné (Wiseman, 2009). Je třeba zdůraznit, že cidofovir je vysoce nefrotoxický a musí být podáván v redukováných dávkách (0,25–1,0 mg/kg) ve dvou týdenních intervalech. Někteří autoři ukázali nadějný výsledek s leflunomidem, analogem pyrimidinu, primárně určeným k léčbě revmatoidní artritidy. Leflunomid inhibuje BKV *in vitro* (Josephson et al., 2006). Léčba vyžaduje monitoraci hodnot aktivního metabolitu A77 1726 a je spojena s rizikem hemolytické anémie a trombotické mikroangiopatie. Léčba PVAN je komplikována faktem, že clearance virémie nebo virurie nemusí být spojena se zlepšením funkce štěpu.

CYTOMEGALOVIRUS

Infekce cytomegalovirem je nejčastější infekční komplikací po transplantaci ledviny. V posledním desetiletí bylo dosaženo zásadních úspěchů v prevenci CMV nemoci, tj. symptomatické CMV infekce (Fishman, 2007). Při užití antivirové profylaxe nebo preemptivní léčby došlo ke snížení incidence CMV nemoci z 20–60 % na 5–20 % (Hodson et al., 2005). Bohužel, účinnost preventivních postupů z pohledu zamezení vzniku nepřímých dopadů CMV je problematická. Nepřímé dopady CMV spolu s pozdní CMV nemocí, která vzniká po ukončení profylaxe, představují hlavní limity současné léčby.

Nepřímé dopady CMV

Je dobře dokumentováno, že CMV kromě akutních klinických symptomů ovlivňuje imunitní systém a podílí se na vzniku komplikací s dlouhodobým negativním dopadem na přežívání štěpů i pacientů (Sagedal et al., 2004). Nepřímé dopady CMV jsou spjaté i s asymptomatickou CMV virémií, která bez rutinní monitorace uniká pozornosti. Modulací imunitní odpovědi vede CMV infekce k prohloubení imunosupresivního stavu s rizikem oportunních infekcí, CMV hraje roli v patogenezi diabetu po transplantaci a kardiiovaskulárních komplikací. Nejdůležitější je však asociace s rejeckí štěpu. V prospektivních studiích bylo prokázáno, že CMV nemoc i asymptomatická virémie jsou nezávislými rizikovými faktory pro vznik akutní rejecké (Sagedal et al., 2002; Reischig et al., 2006). Ještě důležitější je vliv na chronickou dysfunkci štěpu. Asymptomatická virémie zvýšila zastoupení intersticiální fibrózy a tubulární atrofie (IFTA) v protokolární biopsii již ve třetím měsíci po transplantaci (Reischig et al., 2009). Pro volbu optimální prevence CMV je zásadní zjištění, že adekvátní úroveň CMV-spe-

cifické T-lymfocytární imunity má protektivní účinek nejen na následný rozvoj CMV nemoci či virémie, ale také na vznik akutní rejekce a chronické dysfunkce štěpu (Nickel et al, 2009).

Jak omezit vliv CMV?

V současnosti jsou akceptované dva způsoby prevence CMV nemoci: univerzální profylaxe a preemptivní léčba (Fishman, 2007). Při profylaxi hrozí vznik pozdní CMV nemoci (5–30 %) a rovněž opomíjené, ale zcela běžné (20–50 %) CMV virémie. Dalším problémem je možnost vývoje rezistence ke gancicloviru. Obvyklá doba profylaxe jsou tři měsíce. Perorálně dostupná antivirotika s prokázanou a vzájemně srovnatelnou účinností jsou (val)ganciclovir a valganciclovir (Reischig et al., 2005). Dosud nepublikovaná studie IMPACT prokázala u nejrizikovější populace redukci pozdní CMV nemoci (16 vs. 37 %), pokud byla profylaxe valganciclovirem prodloužena z tří měsíců na šest (American Transplant Congress, 2009). Preemptivní léčba vyžaduje frekventní monitoraci CMV aktivity pomocí senzitivních metod, jako jsou kvantitativní PCR nebo CMV pp65 antigenémie. Antivirová léčba je podána na kratší dobu (2–4 týdny) pouze při zachytu signifikantní, ale stále asymptomatické virémie. Tento postup předpokládá zvládnutí logistiky v daném centru a vysokou compliance pacientů.

Odpůrci preemptivní léčby poukazují na omezenou schopnost potlačit nepřímé dopady CMV. Tento názor podporují dvě recentní randomizované studie, které srovnávaly profylaxi a preemptivní léčbu. Profylaxe byla spojena s lepším střednědobým přežíváním štěpů (Kliem et al., 2008) a s nižším výskytem akutní rejekce (Reischig et al., 2008). V první studii však preemptivní léčba proti očekávání selhala i v prevenci CMV nemoci, a autoři navíc po ukončení profylaxe uplatňovali preemptivní léčbu. Naše práce analyzovala pouze výsledky v prvním roce po transplantaci, a nemohla proto zachytit případný negativní dopad pozdní CMV virémie. Na podporu preemptivní léčby je třeba dodat, že kontrolovaná nízká virémie facilituje obnovu CMV specifické T-lymfocytární odpovědi s minimalizací rizika pozdní CMV nemoci.

Perspektivy v prevenci CMV

Lepší identifikace nemocných v riziku pozdní CMV nemoci po ukončení profylaxe by umožnila zacílit další intervence. Nadějně je měření intenzity CMV specifické imunity na konci profylaxe. Nemocní s detekovatelnou CMV specifickou imunitní odpovědí mají zanedbatelné riziko pozdní CMV (Kumar et al., 2009). Jinou možností je adoptivní transfer specifických T-lymfocytů CMV naivním příjemcům. Tento postup se však využívá především po transplantaci kostní dřeně a pro prevenci infekce virem Ebsteina-Barrové.

Shrnutí

Virové infekce zatím zůstávají důležitým faktorem limitujícím úspěch transplantace. Dokud nebude vyvinuto účinné antivirotikum, je monitorace polyomavirové aktivity a preemptivní redukce

imunosuprese jediným účinným postupem. V prevenci CMV nelze v současné době paušálně upřednostnit profylaxi před preemptivní léčbou, dokud nebudou popsány důsledky pozdní CMV virémie. Při volbě je nutné zohlednit logistické možnosti transplantčního centra.

Poděkování

Podpořeno hlavním výzkumným záměrem (MSM0021620819) „Náhrada a podpora některých vitálních orgánů“ Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Literatura

- Binggeli S, Egli A, Schaub S, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:1131–1139.
- Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:582–594.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histologic patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004;4:2082–2092.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601–2614.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickemann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488–496.
- Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medication to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365:2105–2115.
- Josephson MA, Gillen D, Javadi B, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006;81:704–710.
- Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, et al. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:945–983.
- Kumar D, Chernenko S, Moussa G, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1214–1222.
- Nickel P, Bold G, Presber F, et al. High levels of CMV-IE-1-specific memory T cells are associated with less alloimmunity and improved renal allograft function. *Transpl Immunol* 2009;20:2038–2042.
- Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79:317–324.
- Reischig T, Jindra P, Svecova M, et al. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol* 2006;36:146–151.
- Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:69–77.
- Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2009;87:436–444.
- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:850–856.
- Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004;66: 329–337.
- Weiss AS, Gralla J, Chan L, et al. Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: a comparison of two reduction strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1812–1819.
- Wiseman AC. Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:131–142.

Prodloužení profylaxe cytomegalovirové nemoci u rizikové skupiny příjemců transplantace ledviny

Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2449–2458.

Cytomegalovirová (CMV) infekce zůstává hlavní oportunní infekcí u nemocných po transplantacích orgánů nehledě

na dostupnost specifických protivirových léků. Nemocní, kteří nemají protilátky proti CMV a obdrží orgán od CMV séropozitivního dárce, jsou v nejvyšším riziku vzniku CMV nemoci, i když užívají profylakticky protivirové léky. Nejvyšší riziko vzniku CMV nemoci je krátce od ukončení profylaxe do konce prvního roku po transplantaci. CMV nemoc je spojena se zvýšením morbidit, mortality a se zkrácením přežívání transplantované ledviny, navíc je hlavním důvodem rehospitalizací po transplantaci ledviny. Valganciclovir je účinný prostředek pro profylaxi a léčbu CMV nemoci a široce se používá po transplantaci ledviny. Jako profylaxe se doporučuje podávání 900 mg valgancicloviru s úpravou dávek podle renální funkce. Současné studie ale prokázaly, že

podání 450 mg jednou denně poskytuje stejnou expozici léčiva jako podání 1 000 mg valgancicloviru třikrát denně. Ve většině studií trvala profylaxe valganciclovirem 100 dní a po ní se riziko vzniku CMV nemoci zvýšilo. Proto není dosud určeno optimální trvání CMV profylaxe u rizikové skupiny D+/R-. Nejdůležitějšími ukazateli úspěšnosti profylaxe jsou cena, bezpečnost a účinnost léku. V principu existují dva přístupy k profylaxi: 1) preemptivní léčba, která předpokládá pečlivou monitoraci replikace viru, a 2) dlouhodobá profylaxe léky. Ukazuje se, že náklady na monitoraci a preemptivní terapii jsou zhruba stejné jako u paušální profylaxe. Současné metaanalýzy prokázaly, že univerzální profylaxe CMV nemoci vede ke snížení rizika vzniku CMV nemoci a úmrtí nemocných. Tato studie porovnála účinnost a ekonomické náklady tří- nebo šestiměsíční profylaxe CMV valganciclovirem.

Profylakticky bylo léčeno 131 nemocných ganciclovirem po tři měsíce a 91 nemocných po šest měsíců. Všichni nemocní byli CMV séronegativní a byla jim transplantována ledvina (anebo ledvina + pankreas) od séropozitivního dárce. Skupina se šestiměsíční léčbou byla více léčena indukční imunosupresí a mykofenolát mofetilem (MMF), byly v ní častěji zastoupeny retransplantace a opožděný rozvoj funkce štěpu. Ve 24 % případů byla zachycena CMV virémie. Medián vzniku virémie byl 64 dní po ukončení profylaxe. Ve většině případů (n = 43) byla přítomna CMV nemoc (19,4 %) definovaná jako gastroenteritida (84,6 %) s hepatitidou a pankreatitidou nebo bez nich, CMV syndrom (7,7 %), pneumonitida (2,6 %), nefritida (2,6 %) a retinitida (2,6 %). Jeden nemocný ve skupině s tříměsíční profylaxí zemřel v důsledku CMV nemoci. CMV nemoc nikdy nevznikla v době podávání profylaxe. Oproti tříměsíční profylaxi byla šestiměsíční profylaxe valganciclovirem spojena se 26% snížením vzniku CMV nemoci a s 12% snížením vzniku CMV infekce. Po šesti měsících profylaxe byla vyšetřena virémie CMV u 67 z 91 nemocných, přičemž 10 % z nich bylo pozitivních. Podobná data nebyla k dispozici u tříměsíční profylaxe. Mnohorozměrová regresní analýza odhalila, že jediným faktorem, který byl odpovědný za vznik CMV nemoci (nikoli infekce) byla délka profylaxe a depleční indukční imunosuprese. Léčba s tacrolimem byla oproti cyklosporinu častěji spojena se vznikem CMV nemoci, v mnohorozměrové analýze téměř dosáhla statistické významnosti.

Autoři dále porovnali náklady na léčbu ve čtyřech kategoriích: u nemocných bez CMV nemoci, se symptomatickou CMV infekcí, s CMV nemocí léčenou ambulantně nebo za hospitalizace. Šestiměsíční profylaxe byla oproti tříměsíční spojena s navýšením nákladů o 2 000 USD za předepsané léky. Nicméně v modelu předpokládajícím náklady během deseti let byla skupina se šestiměsíční profylaxí každý rok o 5 % levnější. Jediným nežádoucím účinkem profylaxe byla leukopenie. V tříměsíční skupině byla leukopenie pozorována u 46,8 % nemocných, kdežto ve skupině se šestiměsíční profylaxí to bylo u 64,8 %. Leukopenie byla častější u nemocných po indukci s Thymoglobulinem a u nemocných léčených MMF. Léčba leukopenie spočívala především v redukci anebo přerušení podávání MMF. Pouze ve třech případech byla nutná podání filgrastimu (Neupogen).

Tato studie tak prokázala, že prodloužení CMV profylaxe ze tří na šest měsíců s jednorázovým vyšetřením CMV virémie na konci profylaxe u nemocných po transplantaci ledviny s vysokým rizikem vzniku onemocnění (D+/R-) vedlo ke snížení vzniku CMV nemoci a k úspoře nákladů na léčbu nemocných v dlouhodobém horizontu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

CMV nemoc byla strašákem transplantologů v době, kdy neexistovala účinná profylaxe ganciclovirem. Pneumonitidy způsobené CMV nebo patogenem rodu *Pneumocystis* byly příkladem progredujících intersticiálních pneumonií do respiračního selhání během několika málo dní, což připomíná recentně popisované chřipkové intersticiální pneumonie. Profylaxe CMV nemoci byla ověřována v řadě studií, které zkoušely i různé léky (ganciclovir, valganciclovir, aciclovir, valaciclovir). Recentně se ale přijímá názor, že nejúčinnějším řešením je profylaktická léčba valganciclovirem.

Jinou variantou je tzv. preemptivní léčba CMV pouze v době zvýšení replikace viru, tedy ještě před tím, než se vyvine klinicky manifestní onemocnění. K tomu je ale nutné pravidelné monitorování virémie metodami PCR, což je spojeno s významnými ekonomickými výdaji. Navíc bylo ověřeno, že profylaxe je v konečném důsledku stejně drahá nebo dokonce levnější a že je spojena s delším přežitím štěpů. Preemptivní terapie je tedy pravděpodobně vhodná jen u nemocných s nízkým rizikem CMV nemoci (Kliem et al., 2008). V literatuře se dále diskutuje o tom, zda preemptivní profylaxe nebo profylaxe oddálená o 14 dní ve skupině D+/R- pomůže imunitnímu systému vytvořit CMV specifické T-lymfocyty, které chrání před vznikem budoucí závažné invazivní formy onemocnění (San Juan et al., 2009). Zatím se ale nezdá, že by tento přístup byl široce akceptován.

Recentní studie ukazují na to, že půlroční profylaxe CMV nemoci valganciclovirem je účinnější než tříměsíční. Koneckonců i tato komentovaná studie ukázala na nižší výskyt CMV nemoci během 12 měsíců po ukončení půlroční profylaxe. O tom, že diskuse k délce profylaxe není stále uzavřena, svědčí některé menší studie, které ukázaly na vyšší výskyt CMV nemoci i po šesti měsících profylaxe (Helanterä et al., 2009). Komentovaná studie navíc detailně popsala předpokládané ekonomické náklady. Překvapivě byla půlroční profylaxe výhodnější než tříměsíční. Tyto výsledky lze obtížně transformovat do prostředí České republiky se všeobecně známými pokřivenými ekonomickými vztahy ve zdravotnictví. Nicméně naše rozsáhlé zkušenosti s tříměsíční profylaxí valganciclovirem svědčí o tom, že u rizikové skupiny D+/R- je výskyt CMV nemoci po ukončení profylaxe signifikantní. Navíc, přerušení profylaxe pro výskyt leukopenie u nás vedlo k dalšímu zvýšení rizika CMV nemoci. V komentované studii byl výskyt leukopenie vysoký, ale autoři jej řešili redukcí nebo vysazením MMF. Lze namítnout, že správnějším řešením by byla monitorace expozice kyselinou mykofenolovou (MPA AUC) a přizpůsobení dávek MMF skutečné expozici.

CMV nemoc je i v současnosti závažnou komplikací transplantací ledvin, i když nastupuje později vzhledem k podávané profylaxi. Na základě nových poznatků se na sklonku roku 2009 zdá, že by měla být profylaxe CMV nemoci v rizikové skupině D+/R- šestiměsíční a tomu by měla být přizpůsobena schémata léčby v transplantačních centrech. U nemocných v nízkém riziku není třeba současná doporučení měnit.

Literatura

- Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. Prospective follow-up of primary CMV infections after 6 months of valganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:316–320.
- Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, et al. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:975–983.
- San Juan R, Yebra M, Lumberras C, et al. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2009;23:666–671.

Intenzita náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných – konečně medicína založená na důkazech

RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–1638.

Ačkoli uplynulo více než 60 let od provedení první úspěšné dialýzy u pacientů s akutním selháním ledvin, stále zůstává řada zásadních nejasností. Velmi intenzivně je diskutován zejména vliv dávky RRT na osud kriticky nemocných. Závěry monocentrických randomizovaných studií s malým počtem pacientů, které hodnotily vztah mezi intenzitou RRT a klinickým výsledkem, přinesly dosud protichůdné výsledky (Fieghen et al, 2009). Proto byly s patřičným napětím očekávány výsledky dvou multicentrických, prospektivních, randomizovaných kontrolovaných studií, které byly recentně uveřejněny v *New England Journal of Medicine*. První ze studií, tzv. studie ATN (Acute Renal Failure Trial Network) randomizovala 1 124 kriticky nemocných pacientů s akutním postižením ledvin (AKI, acute kidney injury) do skupiny léčené intenzivní nebo méně intenzivní RRT (Palevsky et al, 2008). V obou skupinách byli pacienti léčeni buď klasickou intermitentní hemodialýzou (IHD, u stabilních pacientů), nebo CVVHDF (kontinuální venovenózní hemodiafiltrace) či SLED (slow low-efficiency dialysis) v případě hemodynamické nestability. Intenzivní léčba byla definována objemem substitučního roztoku a dialyzátu 35 ml/kg/h v případě CVVHDF nebo šesti procedurami týdně v případě IHD či SLED. Méně intenzivní rameno pacientů bylo léčeno korespondující modalitou v dávce 20 ml/kg/h (CVVHDF) nebo třikrát týdně (IHD, SLED). Studie dospěla k závěru, že intenzivnější formy RRT nesnižují mortalitu, nezlepšují zotavení funkce ledvin a non-renální orgánovou dysfunkci. Hlavní kritika této studie směřovala ke kombinovanému používání intermitentních a kontinuálních forem RRT, dlouhému časovému intervalu od přijetí na JIP do zahájení RRT ($6,7 \pm 9$ dní) a nedostatečnému používání konvektivních způsobů RRT. Zmíněné nedostatky měly být eliminovány velmi recentně publikovanou a dosud největší studií RENAL, organizovanou Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) (Bellomo et al., 2009). V této studii bylo 1 508 kriticky nemocných s AKI randomizováno do větve s intenzivní (40 ml/kg/h dialyzát + substitute, poměr 1 : 1, přepočteno na váhu v době randomizace) nebo méně intenzivní (25 ml/kg/h) CVVHDF s postdilučně zapojeným substitučním roztokem a membránou AN69. Indikace k zahájení CVVHDF byla v gesci ošetřujícího intenzivisty a současně musela být splněna alespoň jedna z těchto podmínek: oligurie (< 100 ml/6 h) nereagující na tekutinovou resuscitaci, kalémie $> 6,5$ mmol/l, těžká metabolická acidóza ($\text{pH} < 7,2$), plazmatická urea > 25 mmol/l a kreatinin > 300 $\mu\text{mol/l}$ nebo přítomnost klinicky významného tekutinového přetížení. Primárním cílem studie bylo úmrtí z jakékoli příčiny v prvních 90 dnech od randomizace. Sekundárními a terciárními cíli byly 28denní mortalita, úmrtí na JIP a v nemocnici, doba pobytu na JIP a v nemocnici, trvání mechanické ventilace a RRT, potřeba RRT po 90 dnech a nové orgánové selhání. Mechanickou ventilaci vyžadovalo 74 % nemocných, 50 % mělo těžkou sepsi a 83 % pacientům byly podávány vazoaktivní léky. Sérová koncentrace kreatininu před randomizací činila 338 $\mu\text{mol/l}$ v intenzivní

a 330 $\mu\text{mol/l}$ v méně intenzivní skupině. Hlavní výsledky studie se shodují se závěry výše zmíněné studie ATN: nebyl prokázán pozitivní vliv vyšších dávek CVVHDF na 90denní mortalitu (44,7 % v obou ramenech, odds ratio 1,00; 95% interval spolehlivosti 0,81–1,23; $p = 0,99$). Podobně nebyly intenzivní léčbou ovlivněny žádné sekundární ukazatele či předdefinované podskupiny (např. délka hospitalizace, trvání RRT a mechanické ventilace, zotavení renálních funkcí, tíže a frekvence non-renální orgánové dysfunkce, sepsy). Celkově 94,4 % pacientů nevyžadovalo RRT po 90 dnech. Z nežádoucích komplikací dosáhla pouze hypofosfatémie u intenzivně léčených nemocných statisticky významného rozdílu ve srovnání s méně intenzivní skupinou.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Měřítkem medicíny založené na důkazech poskytují obě studie dosud nejkvalitnější východisko k formulování doporučení pro klinickou praxi. Je zřejmé, že jejich závěry povedou k přehodnocení současných doporučení odborných společností (Dellinger et al., 2008) či názorů expertů (Ronco et al., 2007; Pannu et al., 2008), které kladou důraz na používání vyšších intenzit RRT: pacienti na JIP s akutním selháním ledvin by měli být léčeni dávkou 35 ml/kg/h hemofiltrace nebo ekvivalentní dávkou hemodiafiltrace či denní intermitentní dialýzy. Komentované studie jsou silným důkazem, že dávka kontinuálních metod vyšší než 25 ml/kg/h nepřináší kriticky nemocným přídavný prospěch. Z výsledků studie ATN rovněž plyne, že klinický výsledek není zlepšen režimem denních intermitentních hemodialýz, pokud procedury prováděné třikrát týdně zajistí účinnost vyjádřenou indexem $\text{Kt}/\text{V}_{\text{urea}}$ 1,2–1,4. Bylo by však mylnou a chybnou interpretací, kdybychom z výsledků těchto studií vyvodili závěr, že pro kriticky nemocné s AKI není dávka RRT důležitá, a kdybychom absenci pozitivního vlivu vysoce intenzivních forem RRT vnímali jako argument k toleranci „neadekvátnosti“ či poddávkování RRT. Pohledem na dosaženou kontrolu dusíkatých katabolitů a acidobazické rovnováhy u nemocných léčených „nízkou“ dávkou RRT v obou zmíněných studiích (průměrná denní urea 16,7 mmol/l ve studii ATN, 15,9 mmol/l ve studii RENAL) je zřejmé, že i tito pacienti měli velmi dobrou kontrolu homeostázy, resp. lepší, než tomu bylo v některých dosud provedených monocentrických studiích. Jinými slovy, pokud je metabolická kontrola dostatečná, nemá zvyšování intenzity RRT nad 20–25 ml/kg/h opodstatnění. V tomto kontextu je zásadním faktorem dávka skutečně dodaná, nikoli pouze předepsaná! Předepsaná dávka se může od reálné významně lišit, především díky častému přerušování kontinuálních metod na podkladě vysrážení okruhu, transportu pacientů na operační sál či k diagnostickým procedurám. Například ve studii RENAL dosáhla skutečně aplikovaná dávka 88 % předepsané u skupiny s vyšší intenzitou RRT a 84 % u skupiny s intenzitou nižší. I v ostatních studiích byly vždy skutečné dávky menší než předepsané (obvykle méně než 85 %). Na jednotkách intenzivní péče bychom měli strategii náhrady funkce ledvin vždy přizpůsobit individuálním potřebám kriticky nemocných. Cílem není vždy odstranění uremických toxinů, ale také kontrola acidobáze, kalémie, katabolismu či tekutinové bilance. Obecně bychom však měli dosáhnout nejméně takovou dávku, jejíž intenzita odpovídá tzv. méně intenzivním skupinám obou studií.

Literatura

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
- Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2009; 112:c222–c229.
- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. and Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008;299:793–805.
- Ronco C. Renal replacement therapy for acute kidney injury: let's follow the evidence. *Int J Artif Organs* 2007;30:89–94.
- VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.

Hemoperfuzie s polymyxinem B v léčbě sepse – ne tak rychle!

Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–2452.

Sepse je závažným medicínským a socioekonomickým problémem nového tisíciletí s prudce narůstající incidencí a stále chybějící kauzální léčbou. Použití mimotělních očišťovacích metod v léčbě sepse je koncepčně zajímavým, ale nadále kontroverzním tématem. Zásadní a stále nezodpovězenou otázkou je, které mediátory by měly být odstraněny především, v jaké fázi onemocnění, v jaké míře, a které by naopak pro svůj protektivní vliv odstraněny být neměly. Jednou z metod, která umožňuje více selektivní a na konkrétní cíle definovaný přístup, je hemoperfuzie s polymyxinem B vázaným na polystyrenová vlákna. Takto vázaný polymyxin B nevyvolává jinak řadu nežádoucích účinků, a naopak díky své vysoké afinitě k endotoxinu umožňuje jeho efektivní odstranění z krevního oběhu. Endotoxin, komponenta zevní membrány gram-negativních bakterií, je považován za jeden z klíčových mediátorů sepse a jeho eliminace je v teoretické rovině slibnou cestou k přerušení biologických dějů u gram-negativních infekcí. Více než desetileté zkušenosti s touto metodou, pocházející zejména z Japonska, ukazují na schopnost metody zvýšit arteriální tlak a zlepšit srdeční funkce u pacientů v septickém šoku (Cruz et al., 2007). Dosavadní studie jsou však metodologicky nedostatečné a metoda nebyla dosud evropskou ani americkou odbornou komunitou akceptována. Významné periodikum JAMA nyní přináší výsledky prospektivní, randomizované, multicentrické studie EUPHAS (Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis), zkoumající vliv této metody na mortalitu a další klinické výsledky (arteriální tlak, potřeba vazopresorů, oxygenace, orgánové funkce) kriticky nemocných septických pacientů.

Do studie v deseti italských univerzitních centrech bylo zařazeno 64 pacientů v těžké sepsi nebo septickém šoku, kteří podstoupili urgentní operaci pro intraabdominální infekci. Pacienti byli randomizováni do šesti hodin od operace do dvou skupin: konvenčně léčená skupina vs. konvenčně léčená skupina + dvě dvouhodinové kúry hemoperfuzie s polymyxinem B (PMX-B). Primárním sledovaným ukazatelem studie byly změny krevního tlaku a potřeby vazopresorů v prvních 72 hodinách. Sekundárním sledovaným parametrem byla 28denní mortalita a změna orgánových funkcí (hodnoceno pomocí Sequential Organ Failure Assessment Score – SOFA). Sledována byla rovněž potřeba náhrady funkce ledvin, doba pobytu na JIP a v nemocnici a nemocniční mortalita. Pro dosažení 80% pravděpodobnosti rozdílu v primárních ukazatelích studie bylo nutné zařadit 120

pacientů. Průběžná analýza, provedená po zařazení 50 % pacientů, prokázala snížení mortality ve skupině léčené PMX-B (zhodnoceno dle Cox proportional hazards regression survival model), a studie byla proto předčasně z etických důvodů ukončena. Zhodnocení 34 nemocných léčených PMX-B rovněž prokázalo, na rozdíl od kontrolní skupiny, signifikantní zvýšení středního arteriálního tlaku, pokles potřeby vazopresorů a zlepšení orgánových funkcí. V závěru autoři studie konstatují, že hemoperfuzie s PMX-B významně zlepšuje orgánové funkce a hemodynamiku a snižuje 28denní mortalitu u pacientů v těžké sepsi/septickém šoku, které jsou následkem nitrobráší gram-negativní infekce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Výsledky komentované studie jsou zajímavé ze dvou hledisek. Jde o první randomizovanou kontrolovanou klinickou studii, která demonstruje lepší přežití septických pacientů při použití mimotělní hemoeliminační léčby z non-renální indikace. Jakkoli jsou však uvedené výsledky nadějně, jde stále pouze o předběžné výsledky a zajímavou hypotézu, která vyžaduje další zhodnocení. Druhé a závažnější hledisko se týká interpretace výsledků studie. Málokdo by pochyboval o kvalitě prezentovaných výsledků v tak prestižním časopise, jakým je JAMA (*Journal of the American Medical Association*, impact factor 26). Přesto uveřejněná studie trpí vážnými nedostatky, které nám opět připomínají, že samotné jméno periodika či autorů není důvodem k bezmyšlenkovitému přejímání výsledků i tzv. randomizovaných kontrolovaných studií do klinické praxe. K článku vyšly dva editorials, které rovněž velmi kriticky hodnotí vědecký postup autorů studie (Kellum a Uchino, 2009; Vincent, 2009). Nejzávažnějším faktem je samotné předčasné ukončení studie (na podkladě předběžného zhodnocení sekundárních parametrů) a především zdůvodnění autorů k tomuto kroku: „Výsledky studie byly diskutovány s prezidentem etické komise, který prohlásil za neetické neposkytnout těmto pacientům potenciálně prospěšnou léčbu.“ Autoři, resp. etická komise na základě zcela nedostatečné velikosti hodnoceného souboru, změnila výklad standardní praxe u této populace pacientů. Pokud by však jediný pacient v kontrolní skupině přežil, statistický rozdíl v mortalitě by byl zcela anulován! Autoři se na jedné straně odvolávají na eticky nepřijatelné pokračování ve studii, na druhé straně konstatují, že „větší multicentrické studie jsou indikovány k potvrzení těchto povzbudivých výsledků“. Jak se vyrovnat s tímto doporučením, když sami autoři považují pokračování studie za neetické? Slovy jednoho z autorů editoriale, neetické je vědomé ignorování skutečných výsledků studie (Kellum, 2009). Za poznámku rovněž stojí skutečnost, že jedno centrum zařadilo do studie pouhé dva pacienty za jeden rok. Komentovaná studie je názorným příkladem, s jakou obezřetností je nutné přistupovat k závěrům některých studií, byť publikovaných v respektovaných a klinickou praxi ovlivňujících vědeckých časopisech a jak důležitou roli hraje kritické posouzení metodologické kvality. Komentovaná studie má sice dobrou myšlenku, ale nenapravitelné trhliny.

Literatura

- Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47.
- Kellum JA, Uchino S. International differences in the treatment of sepsis: are they justified? *JAMA* 2009;301:2496–2497.
- Vincent JL. Sepsis: clearing the blood in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:559–560.

Je třeba se obávat infekce virem H1N1 u dialyzovaných nemocných?

Marcelli D, Marelli C, Richards N. Influenza A(H1N1) v pandemic in the dialysis population: first wave results from an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009;12:3566–3572.

První dokumentované případy onemocnění virem chřipky typu A, kmen H1N1, byly prokázány v púlce dubna 2009 v jižní Kalifornii. Původní ohnisko této infekce ale bylo později nalezeno v Mexiku, odkud se od března 2009 pozvolna šíří po celém světě. Postup šíření infekce, která může u oslabených jedinců vést ke smrti, donutil WHO 11. 6. 2009 vyhlásit 6. stupeň rizika nákazy, tedy pandemii. Do dneška si onemocnění vyžádalo několik set obětí na celém světě, které se rekrutují především z nemocných se sníženou obranyschopností a mladších jedinců, kteří nemají protilátky proti tomuto kmenu chřipky. V řadě zemí nyní (zdá se s výjimkou ČR) zřejmě odeznívá „první vlna“ onemocnění. Historie ale ukazuje, že s velkou pravděpodobností lze očekávat „druhou vlnu“, která bývá ještě výraznější. Její intenzitu by mohlo snížit očkování proti tomuto kmenu chřipky.

U obecné populace se odhaduje potřeba hospitalizace zhruba u 5–7 % z infikovaných jedinců, jejichž průměrná doba pobytu v nemocnici se pohybuje kolem 2,5 (1–7) dne. Asi 10 % hospitalizovaných (tedy 0,6 % ze všech infikovaných) vyžaduje pobyt na JIP z důvodu závažného poškození dolních dýchacích cest (těžké pneumonie s rozvojem ARDS). Celková mortalita u obecné populace se pohybuje kolem 0,2–0,5 %. Mezi skupiny s vyšším rizikem morbidity a mortality na toto onemocnění lze zařadit těžké kardialy, nemocné s chronickými plicními onemocněními, diabetiky a nemocné s poruchou imunity. Ve vyšším riziku jsou i těhotné ženy. Lze předpokládat, že i nemocní s jaterními a těžšími renálními chorobami jsou ohroženi více.

Poté, co se objevily první prokázané případy chřipky typu H1N1 v Mexiku a USA, se rozhodla firma Fresenius Medical Care (FMC) zmapovat situaci ve svých dialyzačních střediscích (HDS) v Evropě, Středním východě, Africe a Latinské Americe. Analýza se zaměřila na zmapování průběhu onemocnění u dialyzovaných nemocných a na jejich mortalitu. Do analýzy bylo zahrnuto kolem 50 000 nemocných, kteří podstupovali dialyzační léčbu ve střediscích FMC, přičemž převaha byla z Evropy a Středního východu (kolem 30 000) a Latinské Ameriky (kolem 20 000). Do analýzy bylo zahrnuto i 18 středisek z ČR. Informace o nemocných byly sbírány prostřednictvím dotazníků, kde se vyplňovala řada údajů, včetně informací o průběhu onemocnění, jeho potvrzení laboratorními testy, o léčbě a celkovém výsledném stavu nemocného. V případech chybějících či konfliktních dat byla centra telefonicky kontaktována a údaje byly objasněny.

K 3. 9. 2009 bylo v 85 střediscích FMC (z celkem 602) potvrzeno 306 případů infekce virem H1N1, přičemž převážná většina z nich byla diagnostikována v Argentině (254 nemocných). Incidence onemocnění virem představovala 3,4 % nemocných léčených v těchto 85 střediscích; 52,5 % nemocných byli muži, průměrný věk byl 52,7 roku. Pokud šlo o přesné věkové rozložení, byly nejmenší postiženi nemocní mladší 20 let a starší 75 let (2,3 %, resp. 10,9 %), nejvíce postiženou skupinou byli pacienti ve věku 45–64 let (41,6 %). Pokud šlo o rizikovost nemocných, pak celá třetina z nich neměla (kromě ESRD) žádnou další komorbiditu, zatímco 20,3 % pacientů mělo další dvě komorbidity a 4,6 % mělo tři a více komorbidit. Nejčastějšími komorbiditami byly: srdeční onemoc-

nění (38,9 %; diagnózy I20–I52 dle KMN klasifikace), diabetes mellitus (24,8 %; E10–E14) a chronická onemocnění dolních dýchacích cest (12,4 %; J40–J47). Následovala pak onemocnění typu imunodeficiencí, jaterní onemocnění a nádorová onemocnění nehematologické povahy.

Nejvýznamnějšími klinickými projevy nákazy byla teplota (94,4 %), kašel (78,8 %), svalové a kloubní bolesti (69,3 %). Po zjištění příznaků onemocnění bylo 70,4 % nemocných hemodialyzováno v kompletní izolaci, 22,7 % v částečné izolaci. I přes tato opatření stačilo pro přenos infekce pacient-pacient jedno dialyzační sezení u 37,6 % nemocných, méně než čtyři sezení u 62,4 % nemocných a sedm a více sezení u 15,3 % nemocných. Po dialýze bylo 87 % nemocných léčeno, převážně oseltamivirem v dávce 30 mg. U 65 % nemocných byla léčba zahájena do 24 hodin od známek infekce, jen v 7 % případů až po 48 hodinách od prvních symptomů. Celkem 34 % diagnostikovaných nemocných bylo hospitalizováno s průměrnou délkou pobytu šest dní. U převážné většiny nemocných (52,6 %), kteří byli odesláni k hospitalizaci, byla jako vedoucí komorbidita uvedeno onemocnění dolních dýchacích cest, které také třikrát častěji predisponovalo k rozvoji pneumonie. Ta se vyskytla celkem u 69 pacientů. Celková mortalita všech nemocných (potvrzených, pravděpodobných a podezřelých z infekce) se pohybovala kolem 5 %. Hlavní příčinou úmrtí u 53,3 % z nich byla těžká virová pneumonie.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že hemodialyzovaní nemocní jsou vysoce rizikovou skupinou nemocných s výrazně vyšší mortalitou v porovnání s obecnou populací a že tyto nemocní by měli být indikováni k preventivním opatřením, jako je vakcinace proti viru H1N1.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Z této i jiných prací vyplývá, že 90 % všech případů infekce proběhlo během osmitýdenní periody první vlny pandemie, která je na americkém kontinentě již v ústupu, zatímco ve střední Evropě nyní pozvolna kulminuje. V komentovaném článku byla největší incidence infekce v HDS v Argentině. Určitým vysvětlením by mohl být fakt, že v Argentině obecně byla incidence infekce v obecné populaci větší než jinde a že 15 % všech úmrtí na virus H1N1 bylo právě z Argentiny (třetí v pořadí za USA a Brazílií).

Podobně jako v jiných sledováních se ukázalo, že největší výskyt infekce byl u lidí ≤ 45 let, zatímco u jedinců starších 65 let byla infekce málo častá. Vysvětlením může být fakt, že mladší jedinci žijí aktivnějším životem s větším počtem společenských kontaktů, a tudíž je u nich větší pravděpodobnost přenosu infekce. U starších jedinců je tomu naopak. Dalším vysvětlením může být skutečnost, že jedinci narození před rokem 1950 mohou mít zvýšený titr zkříženě reagujících (cross-reactive) protilátek proti viru H1N1 kvůli větší a dlouhodobější expozici podobným virům v minulosti a kvůli vakcinaci některých z nich proti prasečí chřipce v roce 1976, zatímco mladším jedincům tyto protilátky chybějí (Hancock et al., 2009). V této práci bylo zjištěno, že nejnížší titr těchto zkříženě reagujících protilátek mají jen 4 % populace narozené po roce 1980, zatímco 34 % nemocných narozených před rokem 1950 má protilátky proti H1N1, a to dokonce v titru 80 a více.

Určitým nedostatkem komentované práce a některých dalších analýz týkajících se tohoto problému je fakt, že u řady nemocných nebyla diagnóza potvrzena sérologicky a nemocní zůstali ve skupině „suspektní“ či „pravděpodobná“ infekce jen na základě klinických symptomů, které ale mohou být dosti nespecifické. Z obavy ze šíření infekce mezi dialyzovanými nemocnými byla

u nich zahájena promptní antivirová terapie oseltamivirem, aniž se u nich čekalo na sérologickou confirmaci.

Hlavní příčinou přijetí do nemocnice byla u dialyzovaných nemocných pneumonie (podobně jako v obecné populaci) a byly detekovány stejné rizikové komorbidity s obecnou populací (diabetes mellitus; srdeční, plicní a neurologická onemocnění; gravidita). Riziko vzniku pneumonie nikterak nekorelovalo se závažností klinických symptomů. Pneumonie byla většinou oboustranná, všechny bakteriologické testy byly negativní. Studie z obecné populace zaměřené na nemocné léčené na JIP ukazují, že celková mortalita pacientů vyžadujících pobyt na JIP se pohybuje kolem 7 % (Jain et al., 2009), ale může dosáhnout až 14,3 % (ANZIC, 2009). I tyto studie potvrzují fakt, že nejméně postiženou skupinou nemocných jsou lidé ve věku nad 65 let. Obava z této pandemie a cíl zajistit i intravenózní terapii pro nemocné na JIP vedly FDA k ojedinělému kroku, a sice schválení možnosti používat dosud neregistrované virostatikum peramivir, inhibitor neuraminidázy (Birnkranz a Cox, 2009).

Řada autorit včetně WHO doporučovala v boji proti infekci H1N1 vakcinovat populaci vakcínou na sezónní chřipku s cílem, že si nemocný zvýší titr zkříženě reagujících protilátek i proti viru H1N1. Již výše zmíněná práce Hancocka a spol. ale ukázala, že vakcinace proti sezónní chřipce příliš nezvýšila titry protilátek proti pandemickému viru H1N1, a její použití za tímto účelem je tedy nepřilíš oprávněné (u dětí do devíti let se titr protilátek nezvýšil vůbec, u lidí starších 60 let jen u 5 % vakcinovaných; největší efekt byl ve věkové skupině mezi 18–64 roky, kdy se titr protilátek zvýšil u 12–22 % vakcinovaných). Tyto výsledky tedy podporují fakt, že vakcinace proti viru H1N1 nemůže být u rizikových skupin ničím nahrazena.

Závěrem lze konstatovat, že pandemickou chřipku H1N1 nelze jednoduše ignorovat a že je potřeba jí účinně předcházet. Z těchto důvodů je nanejvýše legitimní požadavek vakcinovat nemocné ve vyšším riziku, což hemodialyzovaní nemocní (díky své epidemiologické situaci) nepochybně jsou. Je proto určitě pozitivním faktem, že i v ČR se podařilo pro tyto nemocné vakcinaci zajistit.

Literatura

ANZIC Influenza Investigators (The Australian and New Zealand Intensive Care). Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *NEJM* 2009;361:1925–1934.

Birnkranz D, Cox E. The emergency use authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *NEJM* Nov 3 (Epub ahead of print).

Hancock C, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *NEJM* 2009;361:1945–1952.

Jain S, Mamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *NEJM* 2009;361:1935–1944.

Postižení ledvin u primárního Sjögrenova syndromu

Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, Hogan MC. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1423–1431.

Primární Sjögrenův syndrom (pSS) je onemocnění s tendencí k progresi, které postihuje exokrinní žlázy a typicky se projevuje keratokonjunktivitidou a xerostomií. Po stránce patofyziologické je charakteristická predominance lymfocytárního infiltrátu v okolí epiteliálních vývodů exokrinních žláz. Extraglandulární projevy pSS, které se dříve považovaly za vzácné, se vyskytují až u 25 % pacientů. Může se jednat o závažné intersticiální plicní onemocnění, kožní vaskulitidu, periferní neuropatii a hematologické komplikace, jako jsou lymfomy. U pacientů s pSS je také

zvýšené riziko vzniku celiakální sprue a komplikací v důsledku infekce vyvolané *Helicobacter pylori* (lymfomy asociované s mukózní tkání – MALT-lymfomy). Většina našich poznatků o renálních projevech pSS se opírá o kasuistická pozorování či malé retrospektivní klinické studie. Nejčastějším typem renálního postižení u pSS bývá tubulointersticiální nefritida (TIN) s predominantní celulární složkou skládající se z CD4/CD8 T-lymfocytů. Běžně je TIN provázána výskytem renální tubulární acidózy (RTA) postihující distální tubulus (typ I) a proximální tubulus (typ II). Glomerulární léze bývají považovány za velmi vzácné a pozdní komplikace pSS.

Cílem komentované práce bylo vyhodnotit spektrum renálních postižení při pSS, včetně klinického průběhu a poskytnuté léčby, u souboru nemocných z Mayo Clinic, u nichž byla provedena renální biopsie (RB) v letech 1967–2007. Diagnóza pSS byla stanovena na podkladě kritérií *American-European consensus classification* z roku 2002, pokud pacient splňoval čtyři z následujících kritérií: 1) oční příznaky (suché oči); 2) orální příznaky (pocit suché ústní sliznice); 3) oční znamení (pozitivní Schirmerův test či vyšší skóre při barvení bengálskou červení – rose bengal score); 4) pozitivní histopatologie ze slinné žlázy na podkladě biopsie; 5) postižení slinné žlázy dokumentované různými testy a metodami; 6) přítomnost autoprotilátek proti antigenům Sjögrenova syndromu (SS-A a SS-B).

Diagnóza pSS byla stanovena revmatology před provedením renální biopsie (RB). Byly zaznamenány klinické projevy onemocnění, laboratorní projevy renálního postižení (RTA definovaná jako metabolická acidóza bez zvýšení anion gapu a s pH moči > 6,5, proteinurie definovaná jako > 300 mg/24 h, hypokalcémie, hypokalémie), komorbidity (diabetes mellitus, hypertenze) a funkce ledvin v době biopsie. Poskytnutá léčba a odpověď na léčbu byly do analýzy rovněž zahrnuty, pokud byly dostupné. Biopsické vzorky ledvin byly opětovně posouzeny nezávislým patologem a byla provedena revize předchozích nálezů.

V období 1967–2007 podstoupilo na Mayo Clinic z celkového počtu 7 276 pacientů s potvrzenou diagnózou pSS renální biopsii 24 pacientů. Z těchto 24 pacientů bylo 21 (83 %) žen. Nejčastějším klinickým příznakem byl syndrom suchých očí (92 %) a suchých ústních sliznic (79 %). U všech pacientů byla pozitivní sérologie na SS-A, SS-B, revmatoidní faktor či hypergamaglobulinémie. U naprosté většiny pacientů (11/12, tj. 92 %) testovaných na oční znamení byly Schirmerův test či test s bengálskou červení pozitivní, v souladu s diagnózou keratoconjunctivitis sicca. Klinické projevy renálního onemocnění byly variabilní, nicméně proteinurie a RTA byly běžnými nálezy. Deset pacientů (42 %) mělo glomerulární filtraci (GF), stanovenou podle vzorce MDRD, nižší než 30 ml/min/1,73 m², přičemž jeden pacient byl pravidelně dialyzovaný. U sedmi pacientů (29 %) byla zaznamenána ataka akutního selhání ledvin. Medián věku v době RB byl 58 let (rozmezí 13–84 let). Nejčastějším nálezem byla TIN – u 17/24 (71 %) pacientů. U dalších dvou pacientů byla přítomna mírná TIN na pozadí primární glomerulonefritidy (GN). Nejběžnější formou TIN byla u 11/17 (65 %) chronická TIN, méně běžná byla u 6/17 pacientů (35 %) akutní TIN s aktivní tubulitidou. Ta byla provázána ve čtyřech případech RTA. U 7/24 pacientů (29 %) byla přítomna primární GN, přičemž nejčastějšími typy byla membranoproliferativní GN (n = 2) a globální glomeruloskleróza (n = 2). Dvacet pacientů (83 %) bylo po RB iniciálně léčeno kortikosteroidy – prednisonem (medián úvodní dávky 40 mg po dobu 30 týdnů), z toho osm bylo léčeno déle než rok. Tři zbylí pacienti nedostávali prednison z důvodu mírného průběhu nemoci a další jeden pacient byl léčen plazmaferézami pro kryoglobulinémii. Iniciální

léčba prednisonem byla u dvou pacientů s TIN doplněna cyklofosfamidem a u jednoho rituximabem. Rituximab byl podán ještě dvěma pacientům v dalším průběhu onemocnění (pro zhoršení sicca syndromu). Po renální biopsii bylo 16/24 pacientů sledováno déle než 12 měsíců (medián 76, rozmezí 17–192 měsíců), z nichž 14 mělo stabilizovanou funkci ledvin. U pacientů, kteří byli léčeni imunosupresivními látkami a sledováni déle než tři měsíce, došlo ke zřetelnému zlepšení GF a poklesu proteinurie. U čtyř (17 %) pacientů byl prokázán výskyt lymfomu během dalšího sledování.

Závěrem autoři konstatují, že výsledky studie podporují předchozí pozorování svědčící pro to, že pSS bývá provázen významným postižením ledvin velmi různé povahy. Kromě chronické TIN, která zůstává klasickým typem postižení při pSS, lze pozorovat i případy významného glomerulárního postižení. Poměrně příznivá odpověď renálního postižení na imunosupresivní léčbu (s kortikosteroidy v první linii léčby) naznačuje, že včasná diagnóza ledvinového postižení při pSS prostřednictvím RB může významně přispět k lepším výsledkům léčby.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Prevalence a závažnost renálního postižení u pSS nejsou dobře známy. V jedné průřezové studii zabývající se touto problematikou, byly zjištěny patologické laboratorní nálezy u 16 z 60 osob (27 %) s pSS, naznačující tubulární či glomerulární postižení ledvin (Bossini et al., 2001). Renální biopsie byla provedena u devíti pacientů, z nichž u šesti byl nález TIN a u tří glomerulonefritida. U dvou pacientů předcházelo renální postižení vzniku sicca syndromu. V jiné práci, která byla retrospektivní, byl hodnocen výskyt renálního postižení u 471 pacientů s pSS s desetiletou průměrnou dobou sledování (Goules et al., 2000). Celkem u 20 pacientů (4,2 %) se vyvinulo manifestní postižení ledvin, které bylo diagnostikováno biopsicky u 18 z nich. U 10/18 byla zjištěna TIN a u 8/18 glomerulonefritida (mesangioproliferativní a membranoproliferativní GN). V další práci čínských autorů byl zjištěn vysoký výskyt renálních lézí v souboru 130 pacientů s diagnózou pSS (Ren et al., 2008). Z celkového počtu 41 pacientů, kteří prodělali RB, byla u 80,5 % z nich zjištěna TIN. U většiny pacientů (95/130, tj. 73,1 %) byla zjištěna RTA (obvykle distálního typu), z toho s průvodní hypokalemickou paralýzou u devíti pacientů. Je dosti pravděpodobné, že poměrně nízký počet pacientů, kteří podstoupili RB z celého souboru pacientů s pSS (24/7276, tj. 0,3 %) v komentované studii, je odrazem převažujícího povědomí, že primární typ renálního postižení u pSS je TIN, kterou lze léčit empiricky, bez nutné znalosti histopatologického obrazu. Poměrně vysoký výskyt izolovaných glomerulárních lézí či glomerulárních lézí v kombinaci s tubulointersticiálním postižením, prokázaný RB v této i dalších studiích, nasvědčuje tomu, že GN je ve spektru renálních lézí u pSS patrně zastoupena častěji, než se původně předpokládalo. V této souvislosti je zajímavou skutečností, že ze sedmi pacientů sledovaných pod obrazem akutního renálního poškození byly prakticky rovným dílem zastoupeny změny glomerulární (3/7) i tubulointersticiální (4/7). Komentovaná studie přinesla některé zajímavé informace vztahující se ke klinickému průběhu pacientů s renálním postižením při pSS a k léčbě. U 83 % pacientů byly pro iniciační léčbu použity kortikosteroidy. Přitom u velké většiny pacientů (14/16), sledovaných déle než rok, bylo možno pozorovat zlepšení či stabilizaci renálních funkcí. Výsledky studie tedy svědčí ve prospěch názoru, že několikaměsíční kúra kortikosteroidy by u pacientů s pSS a s postižením ledvin měla představovat první linii léčby. Na druhé straně je

nepochybné, že na podkladě znalosti klinických, laboratorních a histopatologických nálezů je třeba u některých pacientů tuto léčbu upravit či doplnit. Třem pacientům v komentované studii byl podán rituximab a ve všech případech bylo podání tohoto léku spojeno s příznivým účinkem, spočívajícím ve stabilizaci či zlepšení GF. Podání rituximabu, tedy látky, jejíž účinek je podmíněn dosažením suprese subpopulace B-lymfocytů, představuje nový trend v léčbě pSS. Výsledky prvních prospektivních klinických studií, hodnotících užití rituximabu u pSS, vyzněly nadějně (Pijpe et al., 2005), ačkoli pro definitivní zhodnocení účinnosti rituximabu u pSS, včetně renálního postižení, není dosud k dispozici dostatečné množství objektivních dokladů (Isaksen et al., 2008).

Zatímco hlavním kladem komentované studie je zdůraznění přínosu RB při diagnostice renálních lézí u pSS, zůstává jejím hlavním nedostatkem její retrospektivní charakter a nekonzistentní údaje ze sledování pacientů s pSS po provedení RB.

Literatura

- Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328–2336.
- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241–249.
- Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008;68:554–564.
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740–2750.
- Ren H, Wang WM, Chen XN, et al. Renal involvement and follow-up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:278–284.

Reziduální renální funkce při zahájení dialyzačního léčení a výsledky klinického sledování

Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3175–3182.

Americká i evropská guidelines pro klinickou praxi doporučují již zahájit pravidelnou dialyzační léčbu u nemocných s terminálním renálním selháním v závislosti na velikosti glomerulární filtrace. Podle NKF-DOQI by pravidelné dialyzační léčení mělo být zahájeno, klesne-li glomerulární filtrace pod 10,5 ml/min, což odpovídá hodnotě týdenního KtV/urea < 2. Tyto hodnoty mohou být i nižší za podmínky, že je stabilizována tělesná hmotnost bez známek otoků z retence tekutin, nejsou známky dusíkového katabolismu a nejsou přítomny známky uremického syndromu.

Evropská guidelines doporučují zahájení dialyzační léčby již při poklesu GF pod 15 ml/min nebo tehdy, jsou-li přítomny známky uremické symptomatologie, retence tekutin, dekompenzované hypertenze či progresivní malnutrice. V každém případě musí být dialýza zahájena nejpozději tehdy, když se hodnota GF blíží 6 ml/min (tj. 0,1 ml/s).

Jasný důkaz, daný výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, však chybí. Propagátoři časného zahájení dialyzační léčby uvádějí jako jednu z výhod zlepšení stavu výživy, a tím pokles výskytu malnutrice, hospitalizační doby a mortality. Je však nepochybné, že správně vedená konzervativní léčba včetně dietoterapie u stabilizovaných nemocných k malnutrici v žádném případě nevede, a vyšší příjem proteinů v dietě dialyzovaných, a tím možnost anabolismu jsou současně snižovány dialyzačními ztrátami aminokyselin a proinflamačním účinkem dialyzační membrány. Tím argumentují oponenti časné dialýzy, a navíc uvádějí prodloužení doby lepší kvality života v predialýze až o několik let.

Je totiž nepochybné, že zlepšení stavu těchto nemocných po zahájení dialyzačního léčení je dáno i vysokou reziduální renální funkcí, která by velmi často sama o sobě ještě postačovala k pokrytí metabolických a exkrečně eliminačních potřeb organismu. Tento fenomén je patrný zvláště u starších jedinců a seniorů, u nichž v krátkém časovém horizontu mohou být výsledky konzervativní léčby a dialýzy srovnatelné.

Několik menších observačních studií se v devadesátých letech zabývalo dlouhodobou prognózou nemocných v závislosti na úrovni glomerulární filtrace při zahájení dialýzy (např. studie Bonomini či CANUSA) a deklarovalo výhody časného zahájení. Naproti tomu, tři recentní studie publikované v USA zjistily naopak zvýšené riziko úmrtí nemocných, u nichž byla dialyzační léčba zahájena dříve (např. Beddhu v JASN či Kazmi v AJKD). Proto je velmi přínosná komentovaná evropská studie vycházející z registru ERA-EDTA, v níž byly sledovány hodnoty počítané glomerulární filtrace (eGF) v kohortě 11 472 nemocných z devíti zemí Evropy, kteří zahájili dialýzu v letech 1999–2003. Coxova regresní analýza hodnotila korelaci mezi hodnotou eGF počítanou dle MDRD se čtyřmi proměnnými a všechny příčiny úmrtí až do 31. 12. 2005. Průměrné hodnoty eGF činily 8,6 ml/min/1,73 m². Neadjustovaná analýza přežívání nemocných prokázala, že zvýšení eGF při zahájení o 1 ml/min/1,73 m² bylo spojeno se zvýšením rizika úmrtí (HR [koeficient mortalitního rizika] = 1,03; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,03–1,04). Toto riziko zůstalo zvýšeno i při adjustaci na věk, pohlaví, primární onemocnění ledvin, léčebnou modalitu, zemi dialyzační léčby a komorbiditu. Tento trend byl stejný při srovnání let 1999 a 2003, bylo ale zjištěno, že riziko mezi vyšší hodnotou eGF a mortalitou bylo vyšší u mladších jedinců a u nemocných s glomerulonefritidou. Při analýze dat z center bylo zjištěno, že 10% zvýšení v zastoupení pacientů, kteří zahajovali dialýzu s hodnotou eGR > 10,5 ml/min/1,73 m², bylo spojeno se zvýšením rizika úmrtí o 22 % (HR = 1,22; 95% IS – rozptýl hodnoty rizika 1,18–1,26).

Studie potvrzuje údaje z předchozích amerických studií ukazujících, že vyšší eGF při zahájení dialyzační léčby je významný rizikový faktor pro mortalitu nemocných.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Překvapivý závěr této velké multicentrické studie potvrzující klinická data známá delší dobu u nekomplikovaných nemocných mění náš pohled na strategii léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Před definitivním závěrem je však třeba učinit několik kritických poznámek k této studii.

Především, začátek dialyzační léčby byl hodnocen pouze dle hodnot počítané glomerulární filtrace (eGF). Podle doporučených postupů zařazení do dialyzačního programu dle hodnot GF platí pouze pro nekomplikované nemocné, u komplikovaných pacientů se dialýza zahajuje dříve. Z uspořádání studie nešlo jasně rozlišit, které komorbidity vedly k časnějšímu zahájení dialýzy. Podobně jako v předchozích amerických studiích ani adjustace na další parametry, např. nutriční stav, hodnoty hematokritu či bikarbonátu, kouření, užívání alkoholu či drog, suchá tělesná hmotnost, body mass index, léčba EPO, infekce AIDS, funkční poruchy pohybového aparátu a socioekonomický status, neměly signifikantní vliv na koeficient mortalitního rizika. Další subanalýza zaměřená na efekt léčebné strategie v centrech, v nichž byli zařazeni nemocní s vyšší hodnotou eGF, ukázala též vyšší mortalitu. Nález byl analogický celkovému individuálnímu

hodnocení. Doba zařazení též významně závisela na zavedeném léčebném postupu zařazování nemocných do dialyzačního programu a u center s vyšším procentem zařazených s vyšší eGF byla nepochybně menší pozornost věnována konzervativní léčbě chronického ledvinového onemocnění. Z retrospektivní analýzy však lze všechny tyto možné vlivy obližně hodnotit. Proto jsou s napětím očekávány výsledky první randomizované studie zahájené v Austrálii a na Novém Zélandu (studie IDEAL) celkem u 800 pacientů, kteří byli rozděleni dle eGF (Cockcroft a Gault) na skupinu s glomerulární filtrací při zahájení dialýzy 10–14 ml/min/1,73 m² a na skupinu s eGF 5–7 ml/min/1,73 m². Z tohoto aspektu je zajímavá též studie Brunoriho a spol., kteří randomizovaně srovnávali jednorocní mortalitu v souboru 112 nemocných nediabetiků starších než 70 let s GF 5–7 ml/min/1,73 m² (počítanou jako součet kreatininové a ureové clearance dělený dvěma) léčených buď dialýzou, anebo konzervativně dietou s ketoanalogy esenciálních aminokyselin. Autoři prokázali, že za těchto podmínek byla mortalita srovnatelná a ve skupině léčené konzervativně se dalo v průměru oddálit zahájení dialýzy až o jeden rok.

Další nepřesností studie byl fakt, že do analýzy bylo zachyceno až zahájení dialyzační léčby, nikoli čas rozhodnutí o zahájení. U nemocných zařazených s vyšší hodnotou eGF lze předpokládat kratší čas pro přípravu a do této skupiny byli zařazeni i nemocní, kteří zemřeli ještě před zahájením dialýzy.

V neposlední řadě hraje významnou roli i stanovení sérové koncentrace kreatininu a z ní vycházející výpočet dle MDRD. Ve studii byly užity metody stanovení kreatininu Jaffeho metodou (nadhodnocení GF), ale také stanovení kreatininu enzymaticky. Ani výpočet dle MDRD není optimální pro nemocné s tak pokročilým selháním ledvin. Hodnota eGF může být nadhodnocena u nemocných s nízkou produkcí kreatininu (malnutrice s úbytkem svalové hmoty, starší ženy). Při hodnocení mortalitního rizika ve vztahu k sérové koncentraci kreatininu byla v několika studiích (např. Fink et al., 1999) ukázána negativní korelace mezi oběma veličinami (RR = 0,96). V Evropě byly uskutečněny menší studie (např. Traynor et al., 2002), které po vyloučení komplikovaných nemocných také neprokázaly žádné výhody v přežití nemocných při časnějším zahájení dialyzační léčby (skupiny s hodnotou GF vyšší a nižší než 8,3 ml/min/1,73 m² vypočtenou dle Cockcrofta a Gaulta).

Jen na doplnění lze uvést, že se v klinické praxi osvědčil výpočet clearance urey v litrech/den (dle Schuecka). Klesne-li hodnota pod 10 l/den, je již nutné zahájit dialyzační léčbu.

Závěrem lze pouze konstatovat, že dokud nebudou známy výsledky velké randomizované studie, jsou současně užívána guidelines jak ERA-EDTA, tak americké NKF-DOQI pouze orientační, a zahájení dialýzy by mělo plně respektovat individuální stav a laboratorní nálezy jednotlivých nemocných.

Literatura

- Beddhu S, Samore MH, Roberts MS. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2305–2312.
- Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, et al. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int Suppl* 1985;17:S57–S59.
- Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. *Perit Dial Int* 2004;24:176–181.
- Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, et al. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:694–701.
- Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125–2132.

Revaskularizace nemá u pacientů se stenózou renální tepny příznivý vliv na kontrolu krevního tlaku, renální funkci ani kardiovaskulární prognózu

The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy of renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009;361:1953–1962.

Aterosklerotická stenóza renální tepny je časté onemocnění s vysokou mortalitou (16 % ročně), které souvisí zejména s dalšími aterosklerotickými změnami v jiných cévních řečištích, které stenózu renální tepny provázejí (Cheung et al., 2002; Dworkin a Cooper, 2009). Pacienti s aterosklerotickou stenózou renální tepny jsou často hypertenzní a mají zvýšené riziko ztráty renální funkce.

Hemodynamicky významná stenóza renální tepny je stále častou indikací k revaskularizaci (perkutánní transluminální renální angioplastie, v současné době obvykle s implantací stentu), přestože tři malé studie publikované již před téměř deseti lety neprokázaly (Plouin et al., 1998; Webster et al., 1998; van Jaarsveld et al., 2000), že by revaskularizace významně zlepšila prognózu pacientů. Malá statistická síla těchto studií však nevylučovala mírný, ale potenciálně klinicky významný efekt revaskularizace na kontrolu krevního tlaku, vývoj renální funkce a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Cílem komentované studie ASTRAL (The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) bylo definitivně rozhodnout, zda má u pacientů se stenózou renální tepny revaskularizace příznivý vliv na renální i kardiovaskulární prognózu. Do studie bylo v letech 2000–2007 (zejména ve Velké Británii, ale také v Austrálii a na Novém Zélandu) zařazeno celkem 806 pacientů s anatomicky významnou stenózou (na provedené přímé angiografii, CT angiografii nebo MR angiografii renálních tepen) alespoň jedné renální tepny potenciálně indikovaných k revaskularizaci, u nichž si lékař nebyl jist, zda by pacient z revaskularizace profitoval. Do studie nebyli zařazeni pacienti indikovaní k chirurgické revaskularizaci, pacienti, u nichž byla vysoká pravděpodobnost potřeby revaskularizace v nejbližších šesti měsících, pacienti, u nichž již revaskularizace pro stenózu renální tepny proběhla v minulosti, a pacienti s neaterosklerotickou stenózou renální tepny.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k revaskularizaci, nebo jen konzervativní léčbě. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni dle sérové koncentrace kreatininu, odhadované glomerulární filtrace (dle Cockcrofta a Gaulta), závažnosti stenózy renální tepny, délky ledviny na renální sonografii a rychlosti progresu renální insuficience v posledním roce před randomizací do studie. Rychlá progresse byla definována jako vzestup sérového kreatininu o více než 20 % nebo o více než 100 $\mu\text{mol/l}$. U pacientů randomizovaných k revaskularizaci měla být revaskularizace provedena optimálně do čtyř týdnů (samotná angioplastika nebo kombinace se stentováním v závislosti na místní praxi) bez opatření k prevenci periferní embolizace do ledvin (Dubel et al., 2008). Konzervativní léčba záležela opět na místní praxi a zahrnovala obvykle statiny, antiagregancia a optimální kontrolu krevního tlaku. Pacienti byli pravidelně sledováni po dobu až pěti let.

Primárním sledovaným parametrem byla změna renální funkce, která byla hodnocena jako průměrný sklon přímky proložené poměry 1/kreatinin v průběhu doby sledování. Sekundárním sledovaným parametrem byla kontrola krevního tlaku, čas do první

renální (nově vzniklé akutní selhání ledvin, zahájení dialyzační léčby, transplantace ledvin, nefrektomie nebo úmrtí související se selháním ledvin) a kardiovaskulární události (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, smrt z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace pro anginu pectoris, převodnění nebo srdeční selhání, koronární nebo jiná periferní revaskularizace) a mortalita. Z hlediska bezpečnosti byly hodnoceny komplikace léčby a jiné závažné příhody v obou větvích studie.

U pacientů randomizovaných k intervenční léčbě se revaskularizace uskutečnila u 83 % pacientů a byla hodnocena jako technicky úspěšná u 95 % z nich (317 pacientů z 403 pacientů randomizovaných k revaskularizaci). Střední doba do revaskularizace byla 32 dní se širokým rozmezím od 0 do 520 dnů. U 95 % revaskularizovaných pacientů byl rovněž do stenotické renální tepny implantován stent. Ve větvi randomizované ke konzervativní léčbě byla nakonec provedena revaskularizace u 6 % pacientů po střední době 601 dnů. Střední doba sledování byla 33,6 měsíce, 5 % pacientů bylo ze sledování ztraceno.

Většina pacientů zařazených do studie měla hemodynamicky významnou stenózu renální tepny (59 % pacientů mělo stenózu více než 70 %) nebo významně sníženou renální funkci (sérovou koncentraci kreatininu > 150 $\mu\text{mol/l}$ mělo 60 % pacientů). Průměrný věk pacientů byl 70 let (rozmezí 42–88 let), převládali muži (63 %), 20 % pacientů aktivně kouřilo, 55 % pacientů byli bývalí kuřáci, 30 % pacientů byli diabetici, 50 % pacientů mělo v době randomizace ischemickou chorobu srdeční, 40 % ischemickou chorobu dolních končetin, 18 % bylo po cévní mozkové příhodě. Průměrná koncentrace kreatininu byla 179 $\mu\text{mol/l}$, 40 % pacientů mělo vstupně sérovou koncentraci kreatininu < 150 $\mu\text{mol/l}$, jen 7 % pacientů > 300 $\mu\text{mol/l}$ a rychlý pokles glomerulární filtrace v posledním roce před randomizací mělo 12 % pacientů. Průměrná proteinurie byla 0,6 g/24 hodin (v širokém rozmezí 0–7,7 g/24 h). Průměrný krevní tlak byl 150/76 mm Hg, průměrný sérový cholesterol byl 4,7 mmol/l. Průměrná tíže stenózy renální tepny byla 75 %, více než 50 % byla stenóza u 99 % pacientů a více než 70 % u 60 % pacientů. Průměrná délka ledviny byla 9,8 cm. V žádném z těchto parametrů se pacienti randomizovaní k revaskularizaci a konzervativní léčbě nelišili.

Po roce od zařazení do studie byl počet antihypertenziv ve větvi léčené konzervativně mírně, ale statisticky významně vyšší než ve větvi randomizované k revaskularizaci (2,97 vs. 2,77; $p = 0,03$). V revaskularizační větvi ale vstupně (47 % vs. 38 %; $p = 0,02$) i po jednom roce (50 % vs. 43 %; $p = 0,05$) statisticky významně více pacientů užívalo léky inhibující systém renin-angiotensin. Ve větvi indikované ke konzervativní léčbě užívalo více pacientů blokátory kalciových kanálů (68 % vs. 61 %; $p = 0,05$). V ostatní medikaci nebyly mezi oběma větvemi významné rozdíly: 76 % pacientů užívalo antiagregancia, z nich 93 % kyselinu acetylsalicylovou, 80 % pacientů užívalo hypolipidemika, z nich 96 % statiny.

Během pětiletého sledování byl průměrný sklon poměru 1/kreatinin statisticky hraničně menší v revaskularizační větvi (–0,07 vs. –0,13 l/ $\mu\text{mol/rok}$; $p = 0,06$). Během stejné doby byla průměrná sérová koncentrace kreatininu o 1,6 $\mu\text{mol/l}$ nižší v revaskularizační větvi než v konzervativně léčené větvi (statisticky nevýznamné; $p = 0,64$). V primárním sledovaném renálním parametru (renální funkce) nebyl statisticky významný rozdíl mezi 317 pacienty, kteří podstoupili úspěšnou revaskularizaci a 379 pacienty léčenými konzervativně. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani v předem definovaných podskupinách, ani při post hoc analýze (např. ani ve skupině 103 pacientů s bilaterální stenózou renální tepny

větší než 70 % nebo u pacientů s více než 70% stenózou solitární fungující ledviny).

Krevní tlak (systolický i diastolický) klesl během pětiletého sledování v obou skupinách (cca o 7/3 mm Hg) bez statisticky významného rozdílu mezi oběma skupinami (systolický TK byl statisticky nevýznamně – o 1,6 mm Hg – nižší v revaskularizační skupině, $p = 0,06$; rozdíl v diastolickém TK byl 0,61 mm Hg ve prospěch revaskularizační větve, v tomto případě statisticky významný, $p = 0,03$).

Obě větve se nelišily ani v počtu předem definovaných renálních ani kardiovaskulárních příhod, ani v čase do jejich dosažení, ani v celkové mortalitě (během sledování zemřelo 103 vs. 106 pacientů). Akutní selhání ledvin vzniklo v průběhu sledování u 7 % pacientů v revaskularizační větvi a 6 % pacientů v konzervativní větvi, dialýzu zahájilo v průběhu sledování v obou větvích 8 % pacientů.

Komplikace související s revaskularizací a do 24 hodin po revaskularizaci se vyvinuly u 9 % pacientů (38 komplikací u 31 pacientů), 19 komplikací bylo hodnoceno jako závažných, zahrnovaly: plicní edém a infarkt myokardu u jednoho pacienta, 5 embolizací do ledviny, 4 uzávěry renální tepny, 4 perforace renální tepny, 1 aneurysma femorální tepny, 3 případy ateroembolizace do periferních cév vedoucích ke gangréně a amputaci prstů či končetin. U některých pacientů se vyvinuly další komplikace (potenciálně související s revaskularizací) do měsíce po revaskularizaci (2 úmrtí ze srdečních příčin, 4 hematomy v třísech nebo krvácení vyžadující hospitalizaci, 5 případů klinicky významného akutního selhání ledvin, 1 okluze renální tepny).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie ASTRAL je největší studií, která srovnávala u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny účinek revaskularizace a konzervativní léčby. Studie neprokázala žádný klinicky významný efekt revaskularizace, a to ani na kontrolu krevního tlaku, mortalitu, ani na kardiovaskulární a renální prognózu. Minimální (byť statisticky významný) rozdíl v rychlosti progresu renální insuficience ve prospěch revaskularizace je klinicky bezvýznamný. Závěry studie ASTRAL jdou tedy ještě dále než metaanalýza (Ives et al., 2003) tří výše citovaných menších studií, v nichž bylo sledováno celkem jen 210 pacientů, ze které vyplývalo, že by revaskularizace mohla mít alespoň mírný vliv na zlepšení kontroly hypertenze (snížení počtu podávaných antihypertenziv).

Do studie ASTRAL byli zařazováni z etických důvodů jen pacienti, u nichž se jejich ošetřující lékař nedomníval, že by jasně profitovali z revaskularizace. Je tedy možné, že někteří pacienti, u nichž se všeobecně (i když nikoli na základě dokladů) předpokládá, že z revaskularizace profitují (např. pacienti s akutním selháním ledvin nebo prchavými plicními edémy), nebyli do studie zařazeni. Na druhé straně je zřejmé, že ve studii byli velmi významně zastoupeni pacienti s těžkou (i bilaterální) stenózou renální tepny, sníženou renální funkcí a rychlou progresí renální insuficience v posledním roce před zahájením studie a u žádné z těchto skupin nebyl prokázán významný efekt revaskularizace na jejich prognózu.

Pacienti v obou větvích studie ASTRAL měli průměrný pokles glomerulární filtrace výrazně menší než v některých starších studiích (Harden et al., 1997). I když by tento nálezní mohl ukazovat na to, že ve studii ASTRAL byli selektováni pacienti s méně závažným průběhem onemocnění, je pravděpodobnější, že důvodem pomalejší progresu renální insuficience v obou větvích je

spíše výrazné zvýšení účinnosti medikamentózní léčby v posledních deseti letech (zejména široké používání statinů).

V USA se v současné době revaskularizace provádí u 16 % pacientů s nově diagnostikovanou aterosklerotickou stenózou renální tepny (Kalra et al., 2005). Je pravděpodobné, že negativní výsledek studie ASTRAL povede k poklesu těchto intervencí, které jsou kromě omezené účinnosti spojeny i s potenciálně závažnými komplikacemi a přídatnými náklady. Pokud nemá smysl provádět angioplastiky ani významných aterosklerotických stenóz renálních tepen, je zřejmé, že nemá velký smysl ani provádět jejich screening, zejména u asymptomatických pacientů.

Studie ASTRAL bude tedy zřejmě mít velmi významný dopad na nefrologickou i radiologickou praxi. Její výsledky by tedy měly být diskutovány na odborných fórech organizovaných oběma těmito odbornostmi.

Literatura

- Dubel GJ, Murphy TP. Distal embolic protection for renal arterial interventions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:14–22.
- Dworkin L, Cooper CJ. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1972–1978.
- Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997;349:1133–1136.
- Cheung CM, Wright JR, Shurab AE, et al. Epidemiology or renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:149–157.
- Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:298–304.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68:293–301.
- Plouin PF, Chatellier G, Darné B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998;31:823–829.
- Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007–1014.
- Webster J, Marshall F, Abdall M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1998;12:329–335.

Rychlý pokles glomerulární filtrace zvyšuje u starších pacientů kardiovaskulární riziko

Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; doi:10.1681/ASN.2009050546.

Řada studií jednoznačně ukázala, že chronické onemocnění ledvin významně zvyšuje riziko srdečního selhání, infarktu myokardu, cévních mozkových příhod i ischemické choroby dolních končetin (Fried et al., 2003). Většina dosavadních analýz ale vztahovala kardiovaskulární prognózu pacientů k jednorázové hodnotě sérového kreatininu, sérového cystatinu C nebo kalkulované glomerulární filtrace. Tento přístup neumožňuje srovnat výši kardiovaskulárního rizika např. u pacientů se stabilní (byť sníženou) renální funkcí a u pacientů s progredující ztrátou renální funkce.

Cardiovascular Health Study (CHS) je americká kohorta ambulantně sledovaných starších osob, u nichž byla renální funkce měřena vstupně a po třech a sedmi letech sledování. V již dříve publikované práci vycházející z této studie CHS (Rifkin et al., 2008) byl pokles glomerulární filtrace (ať už byl odhadován na základě měření sérové koncentrace kreatininu či cystatinu C) o více než 3 ml/min/rok/1,73 m² nezávislým prediktorem celkové a kardiovaskulární mortality, nebyla ale zjištěna asociace mezi mortalitou a mírnějším poklesem glomerulární filtrace.

V komentované práci se autoři zaměřili na asociaci rychlého poklesu renální funkce s jednotlivými specifickými kardiovaskulárními parametry: srdečním selháním, infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou a ischemickou chorobou dolních končetin.

Z 5 888 v kohortě sledovaných osob byla opakovaná měření sérového kreatininu a cystatinu C k dispozici u 4 380 osob, z nich 1 083 (25 %) mělo rychlý pokles glomerulární filtrace (kalkulované na základě sérové koncentrace cystatinu C). Pacienti s rychlým poklesem renální funkce byli mírně starší (73 vs. 72 let, $p < 0,05$), bylo mezi nimi více černochů (17 % vs. 12 %, $p < 0,001$), diabetiků (19 % vs. 13 %, $p < 0,001$), hypertoniků (48 % vs. 40 %, $p < 0,001$), tito pacienti měli také statisticky významně vyšší systolický (141 vs. 134 mm Hg, $p < 0,001$) i diastolický (72 vs. 71 mm Hg, $p < 0,01$) krevní tlak. Pacienti s rychlým poklesem glomerulární filtrace měli vstupně vyšší glomerulární filtraci (85 vs. 77 ml/min/1,73 m², $p < 0,001$), ale na konci sledování měli naopak glomerulární filtraci nižší (61 vs. 71 ml/min/1,73 m², $p < 0,001$).

Pokud byly sledované osoby rozděleny dle rychlosti ztráty glomerulární filtrace do kvintilů, bylo možno prokázat vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací (s výjimkou ischemické choroby dolních končetin) pouze u osob s nejrychlejší progresí renální insuficience. Pokud byli pacienti rozděleni pouze do dvou (výše zmíněných) skupin s rychlou (více než 3 ml/min/rok/1,73 m²) a pomalejší ztrátou glomerulární filtrace (kalkulovanou na základě sérového cystatinu), bylo možno prokázat u osob s rychlou progresí o 24 % vyšší riziko srdečního selhání, o 42 % vyšší riziko infarktu myokardu a o 67 % vyšší riziko ischemické choroby dolních končetin.

Zajímavé je, že pokud byla glomerulární filtrace odhadnuta na základě sérové koncentrace kreatininu, bylo možno prokázat statisticky významný vztah rychlé ztráty glomerulární filtrace pouze k srdečnímu selhání (o 45 % vyšší). Autoři také sledovali interakci přítomnosti chronického onemocnění ledvin na konci sledování a rychlosti ztráty glomerulární filtrace v průběhu sledování. Zatímco rychlá ztráta glomerulární filtrace byla významným prediktorem infarktu myokardu a ischemické choroby dolních končetin i u pacientů bez chronického onemocnění ledvin, pro srdeční selhání byla rychlá ztráta renální funkce prediktorem jen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Rychlý pokles glomerulární filtrace odhadované podle sérové koncentrace cystatinu (> 3 ml/min/1,73 m²/rok) je u starších pacientů nezávislým prediktorem kardiovaskulární prognózy (srdečního selhání, infarktu myokardu a ischemické choroby dolních končetin). Rychlý pokles glomerulární filtrace odhadnutý na základě sérové koncentrace kreatininu byl nezávislým prediktorem pouze srdečního selhání. Důvody pro rozdíly mezi glomerulární filtrací odhadnutou na základě sérové koncentrace cystatinu a kreatininu nejsou zcela jasné, i když odhad glomerulární filtrace na základě sérového cystatinu je pravděpodobně přesnější než na základě sérového kreatininu.

Dosud publikované studie opakovaně prokázaly význam jednorázově odhadnuté snížené glomerulární filtrace pro kardiovaskulární prognózu sledovaných pacientů (Tonelli et al., 2006). Mortalita i kardiovaskulární riziko sledovaných osob výrazně roste s klesající vstupní glomerulární filtrací (Tonelli et al., 2006; Young a Garg, 2009). Komentovaná studie ale poprvé dává kardiovaskulární prognózu do vztahu s dynamickým parametrem,

změnou glomerulární filtrace, v průběhu sledování. Jak uvádějí sami autoři, vztah mezi nejen absolutní úrovní glomerulární filtrace, ale i mezi poklesem glomerulární filtrace a kardiovaskulární prognózou naznačuje (ale jistě neprokazuje a ani nemůže prokázat) možný kauzální vztah mezi sníženou (a zhoršující se) renální funkcí a kardiovaskulárními komplikacemi. V patogenezi může hrát roli zhoršující se kontrola krevního tlaku, alespoň částečně zřejmě v důsledku poruchy vylučování sodíku, retence toxických solutů, event. i poruchy minerálního metabolismu.

Nález Shlipaka et al. byly potvrzeny ve stejném čísle Journal of the American Society of Nephrology v práci Matsushity a spol. Autoři analyzovali vztah poklesu glomerulární filtrace během tří a devíti let sledování k mortalitě a riziku ischemické choroby srdeční u 13 029 účastníků studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). I v této studii autoři ukázali, že účastníci studie s nejrychlejší poklesem glomerulární filtrace (o více než 5,65 % ročně) měli o 30 % vyšší riziko ICHS a o 22 % vyšší mortalitu než účastníci s jen minimálním poklesem glomerulární filtrace ($-0,47$ až $-0,33$ %/rok).

Intervence vedoucí ke zpomalení ztráty glomerulární filtrace by dle výsledků komentované studie měly mít i příznivý vliv na snížení kardiovaskulárního rizika. Zajímavým pozorováním je zjištění, že rychlý pokles glomerulární filtrace zvyšuje kardiovaskulární riziko i u osob s glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min/1,73 m² (1 ml/s/1,73 m²). Renoprotektivní terapie by tedy u pacientů s klesající glomerulární filtrací měla být zahájena co nejdříve.

Toto pozorování má nepochybně velmi významné praktické konsekvence. Polovina osob sledovaných v Cardiovascular Health Study měla odhadnutou glomerulární filtraci vyšší než 80 ml/min/1,73 m², a pokud byli tito účastníci studie sledování nebo léčeni, bylo to jistě daleko spíše praktickými lékaři než nefrology. Pokud budou tyto nálezy potvrzeny i při hodnocení jiných velkých populačních souborů (podobně jako tomu bylo ve studiích CHS i ARIC), bude nutné zaměřit edukaci praktických lékařů na opakované vyšetřování odhadnuté glomerulární filtrace jako důležitého kardiovaskulárního rizikového faktoru a na časné zahájení renoprotektivní terapie u těch, u nichž dochází k významnému poklesu glomerulární filtrace.

Literatura

- Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. J Am Coll Cardiol 2003;41: 1364–1372.
- Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. J Am Soc Nephrol 2009, doi: 10.1681/ASN.2009010025.
- Rifkin D, Shlipak MG, Katz R, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med 2008;168:2212–2218.
- Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J Am Soc Nephrol 2006;17:2034–2047.
- Young A, Garg AX. It's about time. Extending our understanding of cardiovascular risk from chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2009, doi: 10.1681/ASN.2009101045.

Zánět zhoršuje důsledky minerálové poruchy při nemocích ledvin

Navaro-Gonzalez J, Mora-Fernandez C, Muros M, Herrera H, Garcia J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1646–1654.

Souvislost mezi poruchou homeostázy fosforu a zánětem nebyla dosud v literatuře dokumentována, přitom může mít velký klinický význam.

Na poměrně malém počtu pacientů ($n = 133$, průměrný věk 61,8 roku; 31 % diabetiků) s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD 3–4 (odhad glomerulární filtrace podle starší MDRD rovnice se čtyřmi proměnnými) analyzovali autoři v průřezové studii (tj. při jednorázovém stanovení) možnou souvislost mezi zvýšenou koncentrací fosforu v séru a zánětem. Pacienti však byli před zařazením pečlivě posouzeni tak, aby soubor byl co nejvíce homogenní. Nikdo ze sledovaných osob nebyl léčen aktivátory receptoru pro vitamin D, kalciovými preparáty či vazací fosfátů. K vylučovacím kritériím patřila i souběžná ischemická choroba srdeční, manifestní zánětlivé onemocnění, kouření, imunosupresivní léčba a zvýšený počet leukocytů v krvi. Před zařazením byli všichni cíleně vyšetřeni, aby byla vyloučena případná malignita, infekce a autoimunitní onemocnění. Toto vyšetření zahrnovalo i laboratorní část, do které spadaly tumorové markery a široké spektrum autoprotítek, dále i sérologie hepatitid (podmínkou zařazení byly zcela fyziologické hodnoty).

Zánět byl posouzen dvěma laboratorními ukazateli: zvýšenými sérovými koncentracemi hsCRP (vysoce senzitivní CRP) a interleukinu 6 (IL-6). Souběžně byly změřeny sérové koncentrace kalcia, fosforu, PTH, albuminu, HDL a LDL.

Vyšetřovaný soubor 133 osob byl sestaven na základě aplikace všech vyřazovacích kritérií z původní téměř trojnásobné kohorty, tj. téměř dvě třetiny osob s CKD 3–4 mají některou z výše uvedených vyřazovacích charakteristik. Průměrná eGF zařazených osob byla 34,1 ml/min/1,73 m². Průměrná koncentrace albuminu v séru 40 g/l (směrodatná odchylka SD = 3,1 g/l), průměrná kalcémie byla 2,35 g/l (SD = 0,15), fosfatémie 1,42 mmol/l (SD = 0,36 mmol/l) a koncentrace iPTH byla 177 pg/ml (SD = 96 pg/ml).

Koncentrace hsCRP a IL-6 vykazovaly jiné než normální rozložení (tj. nebyly rozloženy podle Gaussovy křivky), proto jsou jejich výsledky zpracovány tzv. neparametrickými statistickými metodami. Geometrický průměr sérových koncentrací hsCRP je 1,18 mg/l (rozmezí 0,30–9,7), geometrický průměr IL-6 je 6,31 pg/ml (0,1–29). I když všichni pacienti byli asymptomatictí, jedna pětina (přesněji 19,5 %) měla abnormální koncentraci hsCRP a/nebo IL-6, tj. tato část pacientů splňovala kritéria subklinického zánětlivého stavu. Jak je ukázáno dále, při subklinickém zánětlivém stavu byly překvapivě vyšší sérové koncentrace fosforu.

Pro další analýzy byli pacienti rozděleni vždy do tří stejně početných skupin (tercilů), a to podle hodnot kalcémie nebo fosfatémie.

Koncentrace kalcia v séru nejevila žádný vztah k zánětu. Při rozdělení pacientů do tří podskupin podle tercilů sérových koncentrací kalcia nebyly zjištěny v žádném z dalších laboratorních ukazatelů rozdíly, tj. žádný ze sledovaných ukazatelů nesouvisel s koncentrací kalcia v séru. Jinými slovy, kalcium v séru nijak nesouvisí s přítomností či nepřítomností zánětu. Nesouvisí ani s dyslipidemií a nebyl dokumentován ani rozdíl v koncentracích PTH.

Obdobné rozdělení pacientů do tří podskupin podle koncentrace fosforu v séru však ukázalo určité rozdíly a trendy, a to v míře poklesu funkce ledvin, ve stupni zvýšení iPTH a zejména v nárůstu koncentrací obou zánětlivých ukazatelů. Pacienti s nejvyšším tercilem koncentrace fosforu v séru měli horší funkci ledvin (eGF 29 ml/min oproti 34 ml/min v prostřední skupině a 38 ml/min ve skupině s nejnižší koncentrací fosforu). To znamená, že fosfatémie stoupá s klesající funkcí ledvin a k rozdílu stačí, aby funkce byla nižší o necelých 10 ml/min. Dále byly zaznamenány velké rozdíly v koncentracích iPTH (průměr 234 pg/ml u pacientů s nejvyšší fosfatémií, oproti 171 pg/ml v prostředním tercilu

a 126 pg/ml v nejnižším tercilu; rozdíl byl vysoce statisticky významný).

Subklinický zánět byl nejvíce vyjádřen při nejvyšší fosfatémii. Pacienti s koncentrací fosforu v séru v dolním tercilu měli střední hodnotu hsCRP 0,72 mg/l, avšak geometrický průměr koncentrace hsCRP u pacientů s nejvyšším tercilem koncentrací fosforu byl 2,6 mg/l ($p < 0,001$). Analogické, avšak ještě více statisticky signifikantní ($p < 0,0001$) byly rozdíly v koncentracích IL-6 (hodnoty geometrických průměrů koncentrací IL-6 v jednotlivých podskupinách podle tercilů fosfatémie byly 4,2; 5,35 a 11,3 pg/ml).

Korelační koeficient (vyjadřující, zda se stoupající jednou veličinou bude stoupat nebo klesat i veličina druhá) byl $r = 0,53$ pro vztah mezi fosfatémií a CRP a $r = 9,59$ pro vztah mezi fosfatémií a IL-6. Pro ilustraci, mezi parametry lipidového metabolismu a zánětem nebyl zjištěn naprosto žádný vztah.

Při složitější statistické analýze (mnohorozměrová logistická regresní analýza) byly určeny jen dva parametry, které po započtení vlivu všech ostatních souvisely se zánětlivým stavem: stupeň snížení funkce ledvin (eGF) a koncentrace fosforu v séru.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Asymptomatický zánět je při selhání ledvin častý (Stenvinkel, 2003) a postihuje až 30–50 % pacientů. K příčinám subklinického či zcela klinicky němého zánětu jsou obecně řazeny kombinace mnoha faktorů, včetně uremické toxicity (s mnoha vlivy různě vyjádřené akumulace látek, běžně vylučovaných či metabolizovaných v ledvinách), dysbalance cytokinů, zvýšený oxidační stres, ale i přidružené doprovodné nemoci a chronická hyperhydratace a mnohé jiné. Není možné dohledat či pojmenovat jediný zodpovědný faktor. Dosud však nebyla zvažována role jiné, přitom dobře dokumentované dysbalance, a to poruchy fosfokalciového metabolismu. Tato práce je první, která upozorňuje, že koncentrace fosforu může být spojena s laboratorně vyjádřeným zánětem.

Kromě této souvislosti jsou zajímavé i další okolnosti. Zmíníme dvě.

První z nich je zjištění zánětlivé reakce u zcela asymptomatických pacientů s CKD 3–4. Pro ilustraci – autoři uvádějí, že průměrná fyziologická koncentrace IL-6 v séru u zdravých osob je 2,1 pg/ml; pro hsCRP je to koncentrace 0,63 mg/l. Obě tyto referenční hodnoty jsou významně nižší než naměřené koncentrace ve sledovaném souboru. Tato okolnost není nová, avšak je obecně málo doceněná. Platí tedy, že s klesající funkcí ledvin se zvyšuje zánětlivá reakce.

Dále je vhodné zmínit, že nepříznivý význam fosfátové zátěže či retence v organismu přesahuje oblast chronické nefrologie. Objevují se zprávy, že i u osob bez onemocnění ledvin souvisí cévní poškození s koncentrací fosforu v séru, a to i u osob bez jakýchkoli symptomů cévní ischemie. Příkladem je studie ARIC, ve které sledovali autoři vztah mezi koncentrací fosforu v séru a aterosklerózou u pacientů bez onemocnění ledvin, ukazatelem aterosklerózy byl poměr intimy a medie a. carotis (cIMT, coronary intima-media thickness) u více než 13 000 osob ve věku 45–64 let a bez známé ischemické choroby srdeční či cerebrovaskulárního postižení. Zjistili, že cIMT (hodnota korigovaná na pohlaví a věk, dále i na klasické rizikové faktory aterosklerózy a na odhad funkce ledvin podle eGF) byla významně nižší u pacientů s nejnižším kvintilem koncentrace fosforu v séru, a to zejména u mužů (u žen byla korelace zaznamenána pouze v nekompletně korigovaném modelu). Data tedy ukazují, že fosfor může souviset s cévním postižením i u osob bez postižení ledvin, tzn. že jeho

toxická přesahuje oblast nefrologie. Vzestup koncentrace fosforu o jednu směrodatnou odchylku znamenal u mužů vzestup cIMT o 0,012 mm (statistická významnost na hladině $p < 0,007$) (Onufrak, 2008). V nedávném minireview jsou analogické poznatky shrnuty se závěrem, že sérová koncentrace fosforu může být užitečná z hlediska stratifikace kardiovaskulárního rizika u dospělých osob bez onemocnění ledvin (Foley, 2009).

Navíc, významná může být nejen sérová koncentrace, ale i příjem fosforu v dietě (který se vzestupem fosfatémie ani nemusí projevit). Skupina japonských výzkumníků totiž přišla se zjištěním, že po požití potravy obsahující fosfor se zhoršuje funkce cévních stěn, toto zhoršení je podmíněno poklesem produkce NO v cévních stěnách (Shuto et al., 2009).

Všechny uvedené okolnosti jen potvrzují, že nadměrná zátěž organismu fosforem je negativní. Nově se ukazuje, že tato role je důležitá nejen u osob se selháním ledvin, a může dosud málo prozkoumaným mechanismem souviset se zánětlivým stavem.

Literatura

Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1136–1139.

Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. Atherosclerosis 2008;199:424–431.

Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. J Renal Nutr 2003;23:1295–1301.

Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. J Am Soc Nephrol 2009;20:1504–1512.

Studie TREAT s darbepoetinem alfa u diabetiků 2. typu s chronickou chorobou ledvin

Pfeffer MA, Burdmann AE, Chen C-Y, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019–2032.

Anémie sdružená s chronickou chorobou ledvin (CKD) vzniká v důsledku snížené produkce erytropoetinu a přítomnosti poruch homeostázy extracelulárního kompartmentu. Navíc anémie a poruchy elektrolytového a vodního hospodářství, obvykle manifestované pod obrazem arteriální hypertenze, nepříznivě ovlivňují kardiovaskulární a renální osud pacientů s CKD. Je dobře známo, že časná diagnostika a léčba hypertenze zlepšuje prognózu těchto pacientů (Shik et al., 2005). Je taktéž dobře známo, že rozvoj anémie je sdružen se zvýšením kardiovaskulárního i renálního rizika u pacientů s diabetem 2. typu a přítomnou CKD. Je proto poněkud překvapující, že ačkoli je déle než 20 let k dispozici účinná léčba anémie pomocí erytropoetinu (ESA) (Eschbach et al., 1987), tak účinek takové léčby, resp. korekce hodnot hemoglobinu (Hb), na klinický osud těchto pacientů nebyl dosud dostatečně studován. Obecně se zastával názor, že léčba ESA u pacientů s pokročilou CKD, ale ještě nedialyzovaných zlepšuje jejich přežívání úměrně normalizaci hodnot jejich Hb. Tato hypotéza byla testována s negativním výsledkem v randomizovaných a kontrolovaných studiích, avšak nikoli proti placebo, kdy normalizace hodnot Hb (na 135 g/l) versus léčba ESA s dosažením nižších hodnot Hb (113 g/l) nevedla ke zlepšení prognózy či kvality života (studie CHOIR) (Singh et al., 2006).

Výše uvedené pochybnosti proto vedly k uspořádání rozsáhlé mezinárodní studie nazvané akronymem TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), v níž se autoři rozhodli testovat hypotézu, zda normalizace Hb dosažená podáváním darbepoetinu alfa (DA) versus placebo povede ke zlep-

šení kardiovaskulární a renální prognózy. Do této randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie zahrnuli celkem 4 038 diabetiků 2. typu s CKD (GF 0,33–1,0 ml/s) a anémií definovanou vstupním Hb < 110 g/l. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené DA ($n = 2 012$) s cílovou hodnotou hemoglobinu 130 g/l (nicméně ve studii pak reálně bylo dosaženo mediánu Hb = 125 g/l) a do skupiny placebové ($n = 2 026$) s výsledným mediánem Hb = 106 g/l, avšak s případnou emergentní léčbou DA při poklesu Hb < 90 g/l. Primárními sledovanými ukazateli byly úmrtí pacienta nebo vznik kardiovaskulární příhody (akutní infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, cévní mozková příhoda či hospitalizace pro ischemii myokardu). Primárním renálním sledovaným parametrem byla progresse do chronického selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Studie se zúčastnilo dohromady 623 center z 24 zemí a trvala celkem 4,5 roku, což reprezentovalo 9 941 pacient-roků při průměrném mediánu sledování 29,1 měsíce/pacienta.

Výsledky studie však byly značným překvapením a neprokázaly očekávané zlepšení parametrů kardiovaskulárního ani renálního rizika. Smrt či kardiovaskulární příhoda byly zaznamenány u 632 pacientů ve skupině léčené DA, zatímco v placebové skupině byla zjištěna u 602 pacientů (poměr rizik [HR] 1,05; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,94–1,17; $p = 0,41$). Ke smrti nebo ESRD došlo u 652 pacientů ve skupině léčené DA a u 618 pacientů ve skupině s placebem (HR 1,06; 95% IS 0,95–1,19; $p = 0,29$). Fatální či nefatální cévní mozkovou příhodou (CMP) bylo postiženo 101 pacientů ve skupině s DA a 53 pacientů ve skupině placebo (HR 1,92, 95% IS 1,38–2,68, $p < 0,001$). Transfuze erymasy byla podána u 297 pacientů ve skupině s DA a u 496 pacientů s placebem ($p < 0,001$). Pokud jde o únavu hlášenou pacientem, ve skupině s DA došlo jen k malému zlepšení ve srovnání s placebovou skupinou.

Autoři studie tedy uzavírají, že použití DA u diabetiků s (nedialyzační) CKD a anémií středního stupně nevedlo ke snížení kardiovaskulárního ani renálního rizika a bylo sdruženo se zvýšením rizika vzniku CMP. Pro mnoho zdravotníků podílejících se na vedení léčby pacienta může toto riziko převážet nad případnými benefity léčby DA, resp. ESA.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Studie TREAT patří mezi nejrozsáhlejší studie provedené u pacientů s CKD a nepochybně její výsledky v budoucnu ovlivní náhled na léčbu této skupiny pacientů i případná doporučení (guidelines). Přestože léčba DA vedla ke snížení nutnosti podání transfuze erymasy a došlo též k mírnému zlepšení únavy a fyzické výkonnosti, nepotvrdila závěry dříve provedené studie CHOIR (Singh et al., 2006), která studovala léčbu epoetinem alfa s dosažením dvou různých cílových hodnot Hb. Ze současného pohledu je poněkud i ironií osudu, že někteří autoři na základě výsledků této studie argumentovali, že je neetické používat jako kontrolu skupinu bez léčby, resp. s placebem (Strippoli et al., 2006). Prakticky nulový účinek léčby DA na ovlivnění primárních sledovaných parametrů společně s pozorovaným zvýšením výskytu CMP nebyl předpokládán. Nicméně i když byl účinek léčby DA nezávislý na výši krevního tlaku, riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu činilo v celé kohortě 31 % v průběhu celé studie, což je obecně důkazem mimořádně vysoké kardiovaskulární zátěže pacientů s CKD.

Výsledky studie TREAT nelze paušálně aplikovat na jiné skupiny populace pacientů, zejména ne na skupinu pacientů v pravidelném dialyzačním léčení. Alternativní dávkování ESA

a nižší dosažené absolutní hodnoty Hb u těchto pacientů mohou snížit riziko vzniku CMP a přitom ještě zachovat pozorovaný vliv na zlepšení kvality života. Podobnou skupinu představují pacienti po transplantaci ledviny s funkčním štěpem, ale s přetrvávající anémií.

Zajímavým bodem, potenciálně ovlivňujícím výsledek studie, byla i léčba ESA předcházející vstupu do studie. Ve skutečnosti asi 10 % pacientů bylo léčeno ESA ≥ 12 týdnů před randomizací. Navíc 46 % pacientů v placebové větvi dostalo v průběhu studie minimálně jednu dávku DA. Každopádně redukce počtu podaných transfuzí, a tím pádem nižší riziko aloimunitizace má význam alespoň u těch pacientů, u nichž se předpokládá zařazení do čekací listiny na transplantaci.

Další, zatím definitivně nezodpovězenou otázkou zůstává možné vyšší riziko vzniku malignity při léčbě DA. Ve studii sice celkově nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi počtem úmrtí z důvodů malignity, ale jistý rozdíl byl zjištěn u pacientů primárně vstupujících do studie s anamnézou malignity – ze 188 takovýchto pacientů léčených DA zemřelo z důvodu malignity 14, zatímco ze 160 takovýchto pacientů ve skupině placebové zemřel z důvodu malignity pouze jeden ($p = 0,002$ long-rank testem). Tento výsledek je však v soulase se závěry recentně publikovaných metaanalýz (Bohlius et al., 2009).

Léčba DA vedla k malému, ale přece jen statisticky významnému zlepšení kvality života. Je to poněkud skromný přínos léčby, nicméně pro mnoho pacientů přesto významný – mnoho z nich preferuje kvalitu života před jeho kvantitou (Foley et al., 2009). Dalším argumentem pro lepší kvalitu života je i nižší počet revascularizačních výkonů ve větvi s DA.

Podobnou problematikou je doprovodná substituční léčba i.v. preparáty železa, zejména z pohledu jeho možné toxicity při dlouhodobém podávání. Osoby v placebové skupině obdržely vyšší množství než ve skupině léčené DA. Tato zkušenost je zcela opačná, než byla např. ve studii CHOIR (Singh et al., 2006) či CREATE (Drueke et al., 2006).

Výsledky studie TREAT byly publikovány na konci října 2009 na kongresu ASN. Je tedy zřejmé, že ještě nebyla provedena řada podrobnějších analýz a statistických hodnocení různých podskupin pacientů a možná z těchto závěrů vyplynou některá další zajímavá zjištění. Nepochybně lze očekávat i další komentáře k výsledkům studie (Marsden, 2009). Každopádně je však jasné, že nefrologie potřebuje více podobných studií, jako je TREAT, které nejlépe zodpovědí nejasné otázky související se specifikou léčby pacientů s CKD.

Literatura

- Bohlius J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–1542.
- Drueke TB, et al. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.
- Eschbach JW, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73–78.
- Foley RN, et al. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:726–733.
- Marsden PA. Treatment of anemia in chronic kidney disease – strategies based on evidence. *N Engl J Med* 2009;361:10.1056/NEJME0909664.
- Shik J, Parfrey PS. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:550–557.
- Singh AK, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
- Strippoli GF, et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *CochraneDatabase Syst Rev* 2006;4:CD003967.

PF 2010

Všem čtenářům děkujeme za přízeň v roce 2009 a těšíme se na shledanou v roce 2010.

Redakce

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 7, 2009

Rejstřík věcný

Akutní poškození ledvin

Akutní poškození ledvin zvyšuje u seniorů riziko chronického selhání ledvin – Teplan.....	12
Diuretika, akutní poškození ledvin a hemofiltrace: léčit pacienta, ne diurézu – Matějovič.....	10
Hyperonkotické koloidy a akutní poškození ledvin u kriticky nemocných – Matějovič.....	9
Hypotenze, léčba antibiotiky a akutní poškození ledvin v sepsi: „time is of the essence“ – Kroužeký, Matějovič.....	47
Intenzita náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných – konečně medicína založená na důkazech – Matějovič.....	85
Intermitentní dialýza, či kontinuální metody u nemocných s AKI na JIP? – Ryšavá.....	22
Je čas začít lépe sledovat nemocné po prodělaném selhání ledvin? – Kroužeký, Matějovič.....	56
Rhabdomyolýza a akutní poškození ledvin – Matějovič.....	55
Tekutinová bilance a akutní poškození ledvin: důvod k zamyšlení – Matějovič.....	69

Akutní rejekce

Nové poznatky o léčbě akutní humorální rejekce – Viklický.....	45
--	----

Albuminémie

Vliv metody použité k měření albuminémie na stanovení korigované kalcémie – Rychlík.....	79
--	----

ANCA-asociovaná vaskulitida

Léčba refrakterní ANCA-asociované vaskulitidy rituximabem – Tesař.....	53
--	----

Anémie

Studie TREAT s darbepoetinem alfa u diabetiků 2. typu s chronickou chorobou ledvin – Rychlík.....	95
---	----

Antikoagulační léčba

Citrátová a jiná antikoagulace u nemocných s jaterním postižením na CRRT – Ryšavá.....	21
Rizika antikoagulační a antiagregační léčby u hemodialyzovaných pacientů – Dusilová Sulková.....	57

Autoinflatorní syndromy

Novinky v diagnostice a léčbě autoinflatorních syndromů – Ryšavá.....	50
---	----

C-reaktivní protein

Význam zvýšené koncentrace CRP pro erytropoiesu – Dusilová Sulková.....	37
---	----

Cévní mozková příhoda

Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty větší než pro běžnou populaci – Dusilová Sulková.....	58
---	----

Cystatin C

Metabolické abnormality u dospělých se zvýšenou sérovou koncentrací cystatinu C – Teplan.....	60
---	----

Diabetes mellitus

Diabetici na dialýze v Itálii: národní epidemiologické studie – Rychlík.....	14
--	----

Diabetická nefropatie

Léčba diabetické nefropatie – co přinesly nové poznatky z roku 2008? – Rychlík.....	34
---	----

Dialyzační technologie

Intermitentní dialýza, či kontinuální metody u nemocných s AKI na JIP? – Ryšavá.....	22
--	----

Fibrilace síní

Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty větší než pro běžnou populaci – Dusilová Sulková.....	58
---	----

Fosfokalciový metabolismus

Fosfokalciový metabolismus v prvních měsících po transplantaci ledviny – Dusilová Sulková.....	74
Zánět zhoršuje důsledky minerálové poruchy při nemocech ledvin – Dusilová Sulková.....	93

Glomerulární filtrace

Reziduální renální funkce při zahájení dialyzačního léčení a výsledky klinického sledování – Teplan.....	89
Rychlý pokles glomerulární filtrace zvyšuje u starších pacientů kardiovaskulární riziko – Tesař.....	92
Výběr optimálního vzorce pro stanovení renálních funkcí z hlediska predikce mortality u starších osob – Ryšavá.....	43

Hemodialyzační léčba

Diabetici na dialýze v Itálii: národní epidemiologické studie – Rychlík.....	14
Dlouhodobé zvýšení chuti k jídlu u malnutričních dialyzovaných pacientů při denním podávání ghrelinu – Teplan.....	78
Intenzita náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných – konečně medicína založená na důkazech – Matějovič.....	85
Je třeba se obávat infekce virem H1N1 u dialyzovaných pacientů? – Ryšavá.....	87
Léčba statiny nesnižuje u hemodialyzovaných pacientů kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – výsledky studie AURORA – Tesař.....	19
Periferní vaskulární kalcifikace u hemodialyzovaných pacientů – Dusilová Sulková.....	38
Prevalence infekce <i>Helicobacter pylori</i> u dialyzovaných pacientů – Ryšavá.....	5
Prospektivní studie vyšetřující volitelnost metody náhrady funkce ledvin – Rychlík.....	36
Reziduální renální funkce při zahájení dialyzačního léčení a výsledky klinického sledování – Teplan.....	89
Rizika antikoagulační a antiagregační léčby u hemodialyzovaných pacientů – Dusilová Sulková.....	57
Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty větší než pro běžnou populaci – Dusilová Sulková.....	58
Vysoké koncentrace FGF-23 jsou spojeny s nepříznivou prognózou hemodialyzovaných pacientů, a to bez vztahu k fosfatémii – Dusilová Sulková.....	13

Hemofiltrace

Diuretika, akutní poškození ledvin a hemofiltrace: léčit pacienta, ne diurézu – Matějovič.....	10
Hemoperfuze s polymyxinem B v léčbě sepse – ne tak rychle! – Matějovič.....	86
Kontinuální hemofiltrace v léčbě sepse – Matějovič.....	25

Hyperfosfatémie

Vysoké koncentrace FGF-23 jsou spojeny s nepříznivou prognózou hemodialyzovaných pacientů, a to bez vztahu k fosfatémii – Dusilová Sulková.....	13
---	----

Hypertenze

Příjem fruktózy a vitamínu C neovlivňuje riziko vzniku hypertenze – Teplan.....	46
Výběr antihypertenzní léčby u nemocných s metabolickým syndromem – je čas pro změnu v doporučení? – Teplan.....	26

Chronické onemocnění ledvin

Akutní poškození ledvin zvyšuje u seniorů riziko chronického selhání ledvin – Teplan.....	12
Chronické onemocnění ledvin má nepříznivý vliv na bezpečnost pacienta – Ryšavá.....	4
Je suplementace kalcidiolu při chronických onemocněních ledvin přínosná, nebo riziková? – Dusilová Sulková.....	28
Kardio-renální interakce: význam venózní kongesce v patogenezi renální dysfunkce – Matějovič.....	24
Konkrementy v ledvinách a riziko vzniku chronického onemocnění ledvin – Ryšavá.....	42
Měla by se současná klasifikace chronického onemocnění ledvin změnit? – Tesař.....	18

Snížená tvorba reninu vede k vývoji chronického selhání ledvin – může inhibice systému renin-angiotensin zvyšovat renální riziko? – Tesař.....	66
Snížení hmotnosti u osob s chronickým onemocněním ledvin – Dusilová Sulková ...	75
Studie TREAT s darbepoetinem alfa u diabetiků 2. typu s chronickou chorobou ledvin – Rychlík.....	95
Výběr optimálního vzorce pro stanovení renálních funkcí z hlediska predikce mortality u starších osob – Ryšavá	43
Imunosuprese	
Konverze nemocných z léčby kalcineurinovými inhibitory na sirolimus – Vítko	30
Nová potransplantační imunosuprese – Vítko.....	2
Infekce	
Aktuální informace o prasečí chřipce v NEJM – Viklický.....	62
Je třeba se obávat infekce virem H1N1 u dialyzovaných pacientů? – Ryšavá.....	87
Prevalence infekce <i>Helicobacter pylori</i> u dialyzovaných pacientů – Ryšavá.....	5
Prodloužení profylaxe cytomegalovirové nemoci u rizikové skupiny příjemců transplantace ledviny – Viklický.....	83
Virové infekce – stále nedořešený problém po transplantaci ledviny – Reischig.....	82
Inhibitory RAAS	
Inhibice angiotensinu snižuje kardiovaskulární a renální riziko i u pacientů s renovaskulárním onemocněním – Tesař	6
Jaterní selhání	
Citrátová a jiná antikoagulační u nemocných s jaterním postižením na CRRT – Ryšavá....	21
Kalcifikace	
Periferní vaskulární kalcifikace u hemodialyzovaných pacientů – Dusilová Sulková	38
Kardiovaskulární onemocnění	
Inhibice angiotensinu snižuje kardiovaskulární a renální riziko i u pacientů s renovaskulárním onemocněním – Tesař	6
Kardio-renální interakce: význam venózní kongesce v patogenezi renální dysfunkce – Matějovič	24
Léčba statiny nesnižuje u hemodialyzovaných pacientů kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – výsledky studie AURORA – Tesař	19
Revaskularizace nemá u pacientů se stenózou renální tepny příznivý vliv na kontrolu krevního tlaku, renální funkci ani kardiovaskulární riziko – Tesař	91
Rychlý pokles glomerulární filtrace zvyšuje u starších pacientů kardiovaskulární riziko – Tesař.....	92
Výběr antihypertenzní léčby u nemocných s metabolickým syndromem – je čas pro změnu v doporučení? – Teplan.....	26
Kmenové buňky	
Embryonální kmenové buňky se množí a diferencují v ledvinách zbavených vlastních buněk – cesta k získání imunologicky shodných štěpů pro transplantaci ledviny? – Tesař	67
Kyselina močová	
Příjem fruktózy a vitamínu C neovlivňuje riziko vzniku hypertenze – Teplan.....	46
Zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru je u osob s chorobami ledvin riziková – Teplan.....	27
Lupusová nefritida	
Léčba lupusové membranózní nefropatie cyklosporinem – Tesař.....	41
Mykofenolát mofetil je v indukční léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosfamid – Tesař	39
Prognóza těhotenství u žen s lupusovou nefritidou – Tesař	8
Malnutrice	
Dlouhodobé zvýšení chuti k jídlu u malnutričních dialyzovaných pacientů při denním podávání ghrelinu – Teplan.....	78
Nefrolitiáza	
Konkrementy v ledvinách a riziko vzniku chronického onemocnění ledvin – Ryšavá... 42	
Nefropatie	
Identifikace antigenu, proti němuž jsou cíleny protilátky u idiopatické membranózní nefropatie – Tesař	52
Oxfordská klasifikace – krok ke sjednocení diagnostiky a zlepšení odhadu prognózy IgA nefropatie – Ryšavá	71
Obezita	
Renální hemodynamika představuje zvýšené riziko při nadvaze – Teplan	61
Snížení hmotnosti u osob s chronickým onemocněním ledvin – Dusilová Sulková ...	75
Peritoneální dialýza	
Prospektivní studie vyšetřující volitelnost metody náhrady funkce ledvin – Rychlík.....	36
Perspektivy	
Léčba diabetické nefropatie – co přinesly nové poznatky z roku 2008? – Rychlík	34
Měla by se současná klasifikace chronického onemocnění ledvin změnit? – Tesař	18
Nová potransplantační imunosuprese – Vítko.....	2
Novinky v diagnostice a léčbě autoinflammatorních syndromů – Ryšavá.....	50
Virové infekce – stále nedořešený problém po transplantaci ledviny – Reischig.....	82
Rhabdomyolýza	
Rhabdomyolýza a akutní poškození ledvin – Matějovič	55
Renovaskulární hypertenze	
Inhibice angiotensinu snižuje kardiovaskulární a renální riziko i u pacientů s renovaskulárním onemocněním – Tesař	6
Revaskularizace	
Revaskularizace nemá u pacientů se stenózou renální tepny příznivý vliv na kontrolu krevního tlaku, renální funkci ani kardiovaskulární riziko – Tesař	91
Sepse	
Hemoperfuze s polymyxinem B v léčbě sepse – ne tak rychle! – Matějovič.....	86
Hyperonkotické koloidy a akutní poškození ledvin u kriticky nemocných – Matějovič ...	9
Hypotenze, léčba antibiotiky a akutní poškození ledvin v sepsi: „time is of the essence“ – Kroužek, Matějovič.....	47
Kontinuální hemofiltrace v léčbě sepse – Matějovič	25
Sjögrenův syndrom	
Postižení ledvin u primárního Sjögrenova syndromu – Ryšavá.....	88
Systém renin-angiotensin	
Snížená tvorba reninu vede k vývoji chronického selhání ledvin – může inhibice systému renin-angiotensin zvyšovat renální riziko? – Tesař	66
Těhotenství	
Prognóza těhotenství u žen s lupusovou nefritidou – Tesař	8
Transplantace ledvin	
Embryonální kmenové buňky se množí a diferencují v ledvinách zbavených vlastních buněk – cesta k získání imunologicky shodných štěpů pro transplantaci ledviny? – Tesař	67
Fosfokalciový metabolismus v prvních měsících po transplantaci ledviny – Dusilová Sulková.....	74
Hypotermická přístrojová perfuze zlepšuje výsledky transplantací ledvin – Viklický.....	11
Neutropenie po transplantaci: laboratorní odchylka, nebo klinický problém? – Reischig	70
Nové biomarkery dysfunkce transplantované ledviny – Viklický.....	30
Prodloužení profylaxe cytomegalovirové nemoci u rizikové skupiny příjemců transplantace ledviny – Viklický.....	83
Úspěšná léčba potransplantačních lymfoproliferací – Viklický	76
Vitamin D	
Je suplementace kalcidiolu při chronických onemocněních ledvin přínosná, nebo riziková? – Dusilová Sulková.....	28
Vrozené vývojové vady	
Vliv vrozených anomálií ledvin a močových cest na výslednou renální funkci – Ryšavá.....	72

Rejstřík jmenný

(původní komentované práce, řazený abecedně podle prvního autora)

Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:1103–1112.....	39	Chan KE, et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:872–881	57
Ashby DR, et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. <i>Kidney Int</i> 2009;76:199–206.....	78	Imbasciati E, et al. Pregnancy in women with preexisting lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:519–525	8
Austin HA, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:901–911	41	Ishani A, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:223–228	12
Bagshaw SM, et al. 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. <i>Intensive Care Med</i> 2009;35:871–881	47	Jean G, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:948–955	38
Beck LH, Jr., et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:11–21	52	Jones RB, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Arthritis Rheum</i> 2009;60:2156–2168	53
Bosch X, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:62–72.....	55	Krikken JA, et al. Role of renal haemodynamics in the renal risk of overweight. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:1708–1718.....	61
Bouchard J, et al. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. <i>Nephrol Dial Transplant Plus</i> 2009;2:11–19	21	Labriola L, et al. The impact of the assay for measuring albumin on corrected ('adjusted') calcium concentrations. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:1834–1838	79
Bouchard J, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. <i>Kidney Int</i> 2009;76:422–427	69	Leflaucheur C, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. <i>Am J Transplant</i> 2009;9:1099–1107.....	45
Bradbury BD, et al. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis – stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:919–925	37	Lins RL, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of randomized clinical trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:512–518.....	22
Cattran DC, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. <i>Kidney Int</i> 2009;76:534–545	71	Luan FL, et al. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:2449–2458.	83
Cruz DN, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2009;301:2445–2452.....	86	Marcelli D, et al. Influenza A(H1N1)v pandemic in the dialysis population: first wave results from an international survey. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:3566–3572.	87
Evenepoel P, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009;4:665–672	74	Maripuri S, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009;4:1423–1431.....	88
Fellström, BC, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. <i>N Engl J Med</i> 2009; 360:1395–1407	19	Mendelssohn DC, et al. A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:555–561	36
Forman JP, et al. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:863–871	46	Moers C, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased – donor kidney transplantation. <i>N Engl J Med</i> 2009;360:7–19	11
Gutierrez OM, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. <i>N Engl J Med</i> 2008;359:584–592.....	13	Mullens W, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2009;53:589–596.....	24
Hackam DG, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. <i>Am Heart J</i> 2008;156:549–555	6	Muntner P, et al. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C. <i>Kidney Int</i> 2009;76:81–88	60
Hilgers KF, et al. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome – time to change recommendations? <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:3389–3391.....	26	Navaneethan SD, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systemic review and meta-analysis. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009; doi 10.2215/CJN.00250409.....	75

Navaro-Gonzalez J, et al. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009;4:1646–1654.	93	Shlipak MG, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009, doi:10.1681/ASN.2009050546.	92
Obermayr RP, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:2407–2413.	27	Schena FP, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-months efficacy and safety results from the CONVERT trial. <i>Transplantation</i> 2009;87:233–242.	30
Okša A, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. <i>Kidney Blood Press Res</i> 2008;31:322–329.	28	Schortgen F, et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. <i>Intensive Care Med</i> 2008;34:2157–2168.	9
Panzetta G, et al. Diabetics on dialysis in Italy: a nationwide epidemiological study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:3988–3995.	14	Stel VS, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2009;24:3175–3182.	89
Payen D, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. <i>Crit Care Med</i> 2009;37:803–810.	25	Sugimoto M, et al. Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in long-term hemodialysis patients. <i>Kidney Int</i> 2009;75:96–103.	5
Pfeffer MA, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:2019–2032.	95	The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy of renal-artery stenosis. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:1953–1962.	91
Pizzarelli F, et al. Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:1197–1205.	43	Trappe R, et al. Treatment of PTLT with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. <i>Am J Transplant</i> 2009;9:2331–2337.	76
Quintana LF, et al. Urine proteomics to detect biomarkers for chronic allograft dysfunction. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:428–435.	30	Triverio PA, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:2186–2189.	56
RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:1627–1638.	85	van der Voort PH, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial. <i>Critic Care Med</i> 2009;37:533–538.	10
Ross EA, et al. Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009,doi:10.1681/ASN.2008111196.	67	Vazquez E, et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. <i>Kidney Int</i> 2009;76:324–330.	58
Rule AD, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009;4:804–811.	42	Zafrani L, et al. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. <i>Am J Transplant</i> 2009;9:1816–1825.	70
Sanna-Cherchi S, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. <i>Kidney Int</i> 2009;76:528–533.	72	Živná M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. <i>Am J Hum Genetics</i> 2009;85:1–10.	66
Seliger SL, et al. Chronic kidney disease adversely influences patient safety. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:2414–2419.	4		