

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VIII Číslo 5

Listopad 2010

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

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


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

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 SV S. Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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 © 2010

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

NOVINKY V NEFROLOGII

- *Indikace k renální biopsii nativní ledviny – stav v roce 2010* 66

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Erythropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu
a chronickým onemocněním ledvin*..... 69
- *Odlišují se nemocní po transplantaci ledviny od CKD klasifikace?* 70
- *Endoteliální progenitorové buňky u Asiátů po transplantaci ledviny*..... 71
- *Inhibitor mTOR everolimus u pacientů s autosomálně dominantními
polycystickými ledvinami*..... 72
- *Hypertenze v průběhu hemodialýzy je způsobena zejména hyperhydratací* 74
- *Vliv nadměrného příjmu fruktózy na zvýšení hodnot krevního tlaku*..... 75
- *Vyšší sérové koncentrace PTH jsou u dialyzovaných pacientů prognosticky
nepříznivé. Jsou doporučení KDIGO z roku 2009 nepřiměřeně široká?* 77
- *Restrikční diety ve stáří: nikdy neříkej nikdy* 78

KASUISTIKY

- *AL amyloidóza*..... 80
- *Febrilie nejasné etiologie*..... 81



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Indikace k renální biopsii nativní ledviny – stav v roce 2010

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Renální biopsie (RB) představuje nezastupitelnou diagnostickou metodu ve stanovení diagnózy, prognózy a léčby pacientů s chorobami ledvin, zejména s poškozením glomerulů. Úspěšnost výkonu je třeba hodnotit nejenom z pohledu odběru vzorku renální tkáně, který musí být reprezentativní, ale i z pohledu dostatečné bezpečnosti výkonu, který je považován za výrazně invazivní. Významnou roli hraje i správná indikace k provedení RB, a to jak z hlediska diagnostického, resp. aktuálního klinicko-laboratorního nálezu, tak i z hlediska načasování výkonu, resp. včasnosti provedení výkonu vzhledem k časovému průběhu choroby.

Perkutánní renální biopsie (PRB) byla zavedena do rutinní klinické praxe v 50. letech minulého století. V průběhu následujících let, zejména s vývojem biopického instrumentaria, používáním nových metod zaměření i vlastního technického provedení výkonu, se RB při dodržení kontraindikací stala účinnou a bezpečnou metodou k diagnostickému odběru tkáně ledviny (Whittier, Korbet, 2004). Komplikace výkonu jsou málo četné, ty závažné obvykle nepřesahují 1 % a většina z nich je spjata s krvácením po výkonu (Whittier, Korbet, 2010). Důležitou roli proto hraje i doba observace pacienta po RB. Na většině pracovišť se doporučuje klidový režim na lůžku trvající 24 hodin, protože až jedna třetina komplikací se projeví až po 6–8 hodinách od provedení výkonu (Lin et al., 2006). Nejčastější příčinou rozvoje krvácení je technický problém při provádění RB (např. špatná vizualizace dolního pólu ledviny) či podcenění tíže přítomné hemoragické diatézy. Alternativní metodou k perkutánnímu přístupu je použití transjugulární RB (TJRB). Vzhledem ke své technické náročnosti je však tato metoda v podstatě vyhrazena pouze pro ty pacienty, u nichž je provedení klasické PRB kontraindikováno (převážně jde o krvácivé stavy). RB lze provést i cestou laparoskopickou či otevřenou – chirurgickou.

Současné názory na indikace k renální biopsii

V následném textu jsou shrnuta současná doporučení k provádění RB vycházející z renomovaných zdrojů (Whittier, Korbet, 2004, 2010). Cílem RB je získání vzorku tkáně, který je dostatečný ke stanovení typu nefropatie (obvykle je reprezentativnost vzorku definována zastižením 8–10 glomerulů), k určení rozsahu akutních a chronických změn, a který napomůže vedení léčby pacienta. Rutinní histologické vyšetření tkáně zahrnuje vyšetření světelnou mikroskopií, imunofluorescencí a ve většině případů i elektronovou mikroskopií (Amman, Haas, 2006).

Indikace k provedení RB nejsou chápány jednotně a existují různé interpretace i mezi pracovišti (Rychlík et al., 2004). Lze však souhrnně říci, že indikace zahrnují následující symptomy či laboratorní nálezy: a) nefrotický syndrom, b) akutní nefritický syndrom – často zapříčiněný systémovou chorobou, kdy až provedení RB vede k určení správné diagnózy, c) akutní selhání ledvin nejasného původu.

RB se naopak nedoporučuje rutinně provádět v následujících případech: a) u pacientů s izolovanou glomerulární hematurií; neplatí to však při následné přítomnosti známek indikujících

progresi nefropatie, jako je progredující renální insuficience či rozvoj proteinurie; b) u pacientů s izolovanou malou proteinurií (< 0,5–1,0 g/24 h), s normální renální funkcí a nepřítomností klinických či sérologických známek svědčících pro systémovou chorobu, která může postihnout ledviny.

Před provedením PRB je nutné pečlivé odebrání anamnestických údajů, provedení řádného fyzikálního vyšetření a laboratorních testů zahrnujících kompletní biochemický profil, krevní obraz a vyšetření hemokoagulační (protrombinový test, aPTT a nejlépe i krvácivost).

PRB je obvykle prováděna při ultrazvukovém zaměření dolního pólu levé ledviny fixovaného v exspiriu, především z důvodu lepší dostupnosti. Obecně se doporučuje průběžná sonografická kontrola zavádění biopického jehly („real-time“) než zavádění biopického jehly naslepo (grade 2C). Z řady důvodů se doporučuje používání semi-automatických biopických jehel či biopické pistole („gun“) než jehly s manuálním způsobem odběru (grade 1B). Pro RB nativních ledvin se obvykle používá jehla o průměru 14 gauge, s odběrem obvykle dvou válečků renální tkáně, optimálně především kortikální. Klasickou polohou nemocného při výkonu je poloha vleže na břiše, nicméně nově někteří autoři referovali o poloze na zádech s přístupem jehly z boku pacienta (Gesualdo et al., 2008).

Mezi nejčastější komplikací po RB patří krvácení. Proto se po PRB doporučuje observace pacienta za hospitalizace, v klidu na lůžku, minimálně 12 h, lépe 24 h (grade 2C).

Ostatní, neperkutánní způsoby RB se provádějí převážně pouze v případech, kdy nelze provést perkutánní RB. Zahrnují RB provedenou transjugulární, laparoskopickou či otevřenou cestou.

Specifické indikace k provádění renální biopsie

1. Pacienti s chronickou antikoagulační léčbou – před provedením RB je nutné zvážit řadu okolností (Whittier, Korbet, 2004, 2010), např.:

- zda je provedení RB skutečně nezbytné a přínosné ke stanovení diagnózy, prognózy a/nebo další léčby pacienta;
- zda je možné přechodné přerušení antikoagulační léčby, resp. jaké je riziko eventuální trombotické příhody (např. žilní trombózy či u mechanické srdeční chlopně);
- jaké je riziko krvácení po RB dané přítomností ostatních faktorů (mimo antikoagulační léčbu), které riziko krvácení zvyšují, např. tíže renální insuficience (s přidruženou dysfunkcí trombocytů), anémie, hypertenze atd.

Lze konstatovat, že rozhodování o RB u těchto pacientů musí být individualizované, často je nutné konzultovat hematologa či kardiologa. Obecně platný přístup v péči o tyto pacienty je následující:

- Ukončení medikace warfarinem s poklesem hodnoty INR pod 1,5, event. v případě indikace k urgentní RB zavedení substituce vitamínem K. Případné převedení pacienta na léčbu heparinem, jehož zahájení je obecně indikováno až když hodnota INR poklesne pod 2,0, závisí na předpokládaném riziku tromboembolické příhody;

- U pacientů, kteří jsou léčeni i.v. heparinem, by jeho aplikace měla být ukončena minimálně 6 h před RB a znovu nasazena ne dříve než za 12–24 h po RB. Vhodnější je však přerušení aplikace heparinu na delší dobu, nejlépe na týden, pokud riziko trombózy nepřeváží nad rizikem krvácení. I když krvácení po RB obvykle nastane do 12 h od provedení výkonu, jeho riziko přetrvává několik dní po RB (odložené krvácení). Proto by pacienti léčení heparinem měli být pečlivě monitorováni klinicky (TK) i laboratorně (sériové vyšetření hematokritu).
- Většina kliniků zahajuje podávání warfarinu asi sedm dní po provedení RB, nejsou-li přítomny žádné známky krvácení.
- U všech pacientů, ale zejména při zvýšeném riziku krvácení, se doporučuje kontrola TK před RB a frekventně po RB.
- Je-li PRB vysoce riziková, měla by být zvážena TJRB.

Tematicky blízkou problematikou je postup u pacientů s chronickou antiagregační léčbou (kyselina acetylsalicylová). Recentně publikovanou studií (Mackinnon et al., 2008) čítající 1 120 RB autoři uzavírají tím, že přerušení antiagregační terapie před elektivní RB nevedlo ke snížení počtu velkých komplikací, ale na druhou stranu bylo spojeno s redukcí krvácivých příhod označených jako malé (pokles hemoglobinu o > 10 g/l bez nutnosti podání transfuze krve).

2. Solitární nativní ledvina – solitární ledvina byla považována za absolutní kontraindikaci k provedení PRB z obav před komplikacemi vedoucími k nefrektomii a v minulosti tito pacienti obvykle podstupovali otevřenou RB. Nicméně v poslední době se prokázalo, že riziko PRB by nemělo být vyšší než riziko spojené s celkovou anestezií a operačním výkonem. Přesvědčivé údaje však chybějí (Mendelssohn, Cole, 1995), proto se doporučuje TJRB.

3. RB u systémových chorob a u lupus erythematoses (SLE) – u systémových chorob s postižením ledvin se RB obecně pokládá za výkon s významným diagnostickým, ale i prognostickým potenciálem. Tato skutečnost platí však mnohonásobně více u pacientů se SLE. Jedním z důvodů je obvykle přítomné multiorgánové postižení, které zvyšuje náročnost a riziko RB u těchto pacientů. Z pohledu nefrologa se uplatňuje ještě další fakt, a sice, že u části nemocných může být přítomna diskrepance mezi poměrně chudým močovým nálezem, popř. i dalšími sérologickými parametry SLE, ve srovnání s vysokou histologickou aktivitou a tíží léze renálního parenchymu. Může tak dojít k podcenění závažnosti stavu i aktivity choroby, kdy až provedení RB vede ke správné a dostatečně intenzivní léčbě (Mittala et al., 2005).

Další kapitolou je provádění rebiopsií (RRB) u pacientů se SLE. Tato problematika opět obecně prolíná s pacienty se systémovými chorobami. RRB se provádějí u nemocných, kteří jsou buď rezistentní na léčbu, nebo často relabují. RRB pak obvykle poskytne další doplňkové informace či informaci o prognóze pacienta (Rychlík et al., 2001).

Konečně třetím bodem, který je nutno zmínit při RB u SLE nefritidy, je problematika histologické klasifikace. U řady jiných entit, např. IgA nefropatie, diabetické nefropatie či ANCA asociovaných glomerulonefritid, byla v posledních dvou dekadách učiněna řada různých úspěšných pokusů o zavedení histologické klasifikace. Cílem je obvykle nejen snaha o určitou systemizaci hodnocení morfologického postižení renálního parenchymu, ale i snaha o korelaci histologického nálezu s klinickým stavem a prognózou pacienta. V případě SLE nefritidy je taková klasifikace k dispozici, je dobře

vypracovaná a v rutinní praxi užívaná. Nejen že stanovuje jednotlivé histologické typy SLE glomerulonefritidy (třída I–VI), ale v praxi se dobře uplatňuje i stanovení indexů aktivity a chronicity, které mohou bezprostředně ovlivnit intenzitu zavedené či plánované imunosupresivní léčby. Dalším užitečným vedlejším produktem je možnost srovnání pacientů mezi pracovišti i v mezinárodním měřítku (Mittala et al., 2005).

4. RB v těhotenství – různé typy nefropatií se buď mohou poprvé manifestovat či diagnostikovat (v případě minimální symptomatologie nejspíše jako důsledek antenatálního screeningu) až v graviditě, nebo jsou přímo svázány s graviditou (preeklampsie). RB jistě není indikována u všech pacientek s nefropatií, ale v určitých případech RB provedená antenatálně či poporodně může hrát klíčovou roli ve správné diagnostice dané nefropatie (Day et al., 2008).

V indikovaných případech se RB v době před 28. týdnem gravidity provádí celkem vzácně, s důrazem na předbiopické zjištění sterilní moči, velikosti ledvin > 100 mm, kontroly TK a vyloučení koagulopatie či trombocytopenie. Předpokladem je, že výsledek RB významně ovlivní další terapii pacientky, samozřejmě se zachováním vitality plodu. V prvním trimestru jsou indikací k RB následující stavy (se strukturálně normálními ledvinami): aktivní močový sediment, nefrotický syndrom, nevysvětlitelný původ CKD (s proteinurií a bez známek jizvení parenchymu), přítomnost systémové choroby (či pozitivní autoimunitní sérologie) s proteinurií a známkami poškození ledvin. Vždy bychom měli vážit poměr rizika a prospěchu a dbát na dobrou informovanost pacientky.

Ve druhém trimestru bychom měli vždy zvážit možnost fyziologicky zvýšené proteinurie či možnost preeklampsie. RB by měla být prováděna jen v případě nevysvětlitelné proteinurie nefrotického stupně, progresivního průběhu CKD či renální choroby s aktivním systémovým onemocněním. V případě nejistoty je vhodnější přesunout provedení RB do doby po porodu. Další možnosti je po 28. týdnu gravidity a při známkách dobré vitality plodu zvážit indukci předčasného porodu a provést RB po porodu.

Vlastní výkon by měl být proveden jehlou tenkého průměru a za podmínek real-time sonografie. Navíc bychom si vždy měli být vědomi rizik možného krvácení, které může mít fatální důsledky pro plod.

Častým problémem je i možnost koexistence primární renální choroby a preeklampsie, RB by však neměla být prováděna pouze z diagnostického důvodu k jejich rozlišení. Navíc glomeruloendotelióza může být přítomna i u těhotných bez preeklampsie (Streven et al., 2003). Pro eklampsii obvykle hovoří rychlý nástup hypertenze, rozvoj hyperurikémie, trombocytopenie a elevace aminotransferáz. Další faktorem pomáhajícím v diferenciální diagnóze je nález zvýšené hodnoty vascular endothelial growth factor receptor sFlt-1 či snížené hodnoty placental growth factor (PLGF) (Buhimschi et al., 2006).

Komplikace po RB v těhotenství jsou obecně častější, zejména při nedostatečné kontrole arteriální hypertenze (Kuller et al., 2001). U všech pacientek s proteinurií zachycenou před 20. týdnem gravidity by měla proběhnout nefrologická kontrola šest měsíců po porodu nezávisle na etiologii proteinurie.

Neperkutánní renální biopsie

PRB je zcela dominantní metodou RB u dospělých i dětí, kterou lze uskutečnit RB u 99 % všech pacientů indikovaných k RB, u malých

části z nich po specifické přípravě (např. úpravě koagulačních poměrů atd.). Přesto existují klinické situace, které PRB nedovolují provést či ji přímo kontraindikují. V těchto případech pak lze provést odběr tkáně ledviny následujícími metodami:

1. **Otevřená (chirurgická) RB** – tento způsob RB by měl být zvážen při následujících situacích: a) v případě nekorigovatelné hemoragické diatézy (zde je alternativou i TJRB, viz dále), b) u solitární ledviny, c) při selhání PRB. Obvykle se získá dostatečně velký vzorek kůry ledviny, incidence klinicky významného krvácení je nízká a mortalita se prakticky rovná nule. Ostatní komplikace, např. horečka, atelektáza, ileus, se vyskytující minimálně. Mimo to je ale otevřená RB spjata s nutností podání celkové anestezie, s delší dobou hospitalizace, obvykle s jízvou po výkonu (Chodak et al., 1983; Farrugia E, Larson, 1992).
2. **Laparoskopická RB** – někteří autoři tento způsob provedení RB považují za alternativu k otevřené RB u pacientů, kteří buď nejsou schopni provedení PRB, anebo si ji nepřejí. Dosavadní zkušenosti (Anas et al., 2008) ukazují na dobrou výtěžnost a minimální komplikace po RB.
3. **Transjugulární RB** – tento způsob RB se provádí od počátku 90. let a vyžaduje prostředí radiointervenčního sálu a podání minimálního množství kontrastní látky (Rychlík et al., 2001). Podnětem k pokusům o tento přístup byly úspěšné zkušenosti s prováděním transjugulární biopsie jater z 80. let.

TJRB je v podstatě indikována ve všech případech, kdy nelze provést PRB, nejčastějším případem je přítomnost nekurabilní hemoragické diatézy vzniklé na jakémkoli podkladě. Jde o technicky náročný výkon, který vyžaduje zkušeného operátora, obvykle radiointervenčního lékaře či invazivního nefrologa. Při správném technickém provedení nesmí dojít k porušení pouzdra ledviny (biopsie je prováděna „zevnitř“), a případné krvácení tudíž nevede k extravazálním ztrátám, resp. hemoragickému šoku. Výkon lze dále sdružit s provedením jaterní biopsie, s hemodynamickým měřením parametrů v portálním řečišti či s biopsií myokardu. Další indikace k TJRB představuje morbidní obezita, solitární ledvina, nespolečnost pacienta (např. na dýchacím přístroji) či obecně, selhání perkutánního přístupu. V průběhu doby se taktéž zdokonalilo instumentarium, takže původní Malova aspirační jehla používaná v 90. letech byla modifikována na jehlu „tru-cutového“ typu, která zkvalitnila a zjednodušila odběr tkáně. Diagnostická výtěžnost TJRB se pohybuje v rozmezí 75–95 %, míra komplikací mezi 1–28 % (Whittier, Korbet, 2004).

V minulosti byl popsán i transfemorální přístup k provedení RB. Stejně jako TJRB patří mezi transvasálně prováděné výkony se stejným principem odběru tkáně, nicméně se tento přístup neprosadil k širšímu použití.

Závěr

Renální biopsie zůstává i v dnešní době základní diagnostickou procedurou sloužící ke stanovení diagnózy, prognózy a způsobu léčby pacientů s chorobami ledvin, zejména těch s glomerulopatiemi. PRB představuje standardní metodu RB, která je při zachování kontraindikací bezpečná a v minimálně 95 % umožní získání reprezentativního vzorku renální tkáně. Observace po výkonu by měla trvat minimálně 24 hodin. V případě kontraindikací k PRB je možné provést RB cestou transjugulární, laparoskopickou či otevřenou.

Literatura

- Amman K, Haas CS. What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1157–1161.
- Anas CM, Hattori R, Morita Y, et al. Efficiency of laparoscopic-assisted renal biopsy. *Clin Nephrol* 2008;70:203.
- Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1103.
- Day C, Hewins P, Hildebrand S, et al. The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:201–206.
- Farrugia E, Larson TS. Open renal biopsy: Indications and complications (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1992;3:342.
- Gesualdo L, Cormio L, Stallone G, et al. Percutaneous ultrasoundguided renal biopsy in supine antero-lateral position. A new approach for obese and non-obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:971–976.
- Chodak GW, Gill WB, Wald V, Spargo B. Diagnosis of renal parenchymal disease by a modified open kidney biopsy technique. *Kidney Int* 1983;24:804.
- Kuller JA, D'Andrea NM, McMahon MJ. Renal biopsy and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1093.
- Lin WC, Yang Y, Wen YK, Chang CC. Outpatient versus inpatient renal biopsy: a retrospective study. *Clin Nephrol* 2006;66:17.
- Mackinnon B, Fraser E, Simpson K, et al. Is it necessary to stop antiplatelet agents before a native renal biopsy? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3566–3570.
- Mendelssohn DC, Cole EH. Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1995;26:580.
- Mittala B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:1–8.
- Rychlík I, Jančová E, Tesař V, et al. The Czech Registry of Renal Biopsies. Occurrence of the Renal Diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3040–3049.
- Rychlík I, Tesař V, Stejskal J, et al. Biopsie a rebiopsie ledvin u lupusové nefritidy. *Čes Revmatol* 2001;9:137–144.
- Rychlík I, Petrtyl J, Tesař V, et al. Transjugular renal biopsy – our experience with 67 cases. *Kidney Blood Press Res* 2001;24:207–212.
- Stevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:831.
- Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:661–665.
- Whittier WL, Korbet SM. Indications for and complications of renal biopsy. *UpToDate Nephrology*, 2010. www.uptodate.com

Erytropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:1146–1155.

Anémie je u dialyzovaných pacientů i u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Vlagopoulos et al., 2005) spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vyšší kardiovaskulární riziko měli ale i dialyzovaní pacienti (Besarab et al., 1998) i pacienti s chronickou renální insuficiencí (Singh et al., 2006) léčení rekombinovaným lidským erytropoetinem a randomizovaní k vysokému cílovému hematokritu (Besarab et al., 1998). Rezistence na endogenní erytropoetin i na exogenní podávání látek stimulujících erytropoezu (ESA) může být jednou z důležitých příčin jak anémie (resp. její tíže), tak zvýšeného kardiovaskulárního rizika (těmto pacientům jsou obvykle podávány vysoké dávky ESA ve snaze dosáhnout cílových hodnot hemoglobinu).

Léčba darbepoetinem nesnížila ve srovnání s placebem ve studii TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) u anemických (s hemoglobinem < 110 g/l), dosud nedialyzovaných pacientů s diabetem a chronickou renální insuficiencí (kalkulovanou glomerulární filtrací 20–60 ml/min/1,73 m²) kardiovaskulární riziko ani mortalitu, naopak pacienti léčení darbepoetinem měli zvýšené riziko cévní mozkové příhody.

V komentované sekundární analýze studie TREAT sledovali autoři vztah mezi iniciální erytropoetickou odpovědí na darbepoetin a prognózou pacientů. Pacienti randomizovaní k léčbě darbepoetinem jej dostávali v iniciální dávce 0,75 µg/kg hmotnosti, další dávky darbepoetinu byly podávány ve dvoutýdenních intervalech a upravovány dle dosaženého hemoglobinu s cílem dosáhnout a udržet koncentraci hemoglobinu na cca 130 g/l. Po dosažení cílové koncentrace hemoglobinu byl darbepoetin podáván v měsíčních intervalech. V placebové větvi dostávali pacienti injekce placeba, pokud hladina hemoglobinu neklesla pod 90 g/l, poté byli léčení darbepoetinem, dokud koncentrace hemoglobinu nedosáhla ≥ 90 g/l.

Pro potřeby této retrospektivní analýzy byli pacienti v aktivní (léčení darbepoetinem) a pro srovnání i placebové větvi rozděleni do čtyř kvartilů dle koncentrace hemoglobinu dosažené po měsíci léčby (po dvou dávkách darbepoetinu).

U pacientů v nejnižším kvartilu (s nejhorší odpovědí na darbepoetin) klesla po dvou dávkách darbepoetinu koncentrace hemoglobinu v průměru o 2 g/l. Mezi těmito pacienty byly ve srovnání s pacienty s dobrou erytropoetickou odpovědí (zbývající tři kvartily) více zastoupeny ženy, pacienti méně často kouřili, měli vyšší BMI, častější anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, byli častěji léčení antagonisty aldosteronu, měli hraničně nižší sérovou koncentraci kalia, hraničně vyšší CRP, nižší ferritin a nižší saturaci transferinu.

Dávka darbepoetinu, kterou pacienti dostali mezi 5.–12. týdnem léčby, negativně korelovala se vzestupem hemoglobinu v prvních čtyřech týdnech. Přes dvojí zvýšení dávky darbepoetinu byla koncentrace hemoglobinu na konci 12. týdne u pacientů se špatnou iniciální erytropoetickou odpovědí stále nižší než u pacientů s dobrou odpovědí. I po třech měsících zůstávala střední dávka darbepoetinu u pacientů se špatnou erytropoetickou odpovědí

významně vyšší než u pacientů s dobrou erytropoetickou odpovědí (232 µg vs. 167 µg; $p < 0,001$), mírně, ale statisticky významně nižší byla u těchto pacientů i hodnota hemoglobinu (122 vs. 124 g/l; $p < 0,001$). Obě skupiny se nelišily po dobu sledování ani v dávce podávaného železa, ani v počtu transfuzí.

Pacienti se špatnou erytropoetickou odpovědí měli v průběhu sledování vyšší výskyt primárního složeného kardiovaskulárního parametru (relativní riziko [RR] 1,31) a vyšší mortalitu (RR 1,41) než pacienti s dobrou erytropoetickou odpovědí i než pacienti v placebové větvi. Výskyt primárního složeného kardiovaskulárního cílového parametru byl u pacientů s dobrou erytropoetickou odpovědí stejný jako u pacientů v placebové větvi. Naproti tomu výskyt cévních mozkových příhod byl ve srovnání s placebovou větvi vyšší u pacientů léčených darbepoetinem se špatnou i dobrou erytropoetickou odpovědí.

Bylo prakticky nemožné předpovědět špatnou erytropoetickou odpověď na základě panelu 92 vstupních klinických a laboratorních charakteristik. Stanovení erytropoetické odpovědi způsobem použitým v komentované analýze ale zvýšilo schopnost predikce kardiovaskulárních příhod i mortality o 7 %.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vstupní špatná erytropoetická odpověď (během prvního měsíce podávání darbepoetinu) tedy byla spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod a vyšší celkovou mortalitou ve srovnání jak s pacienty s dobrou erytropoetickou odpovědí, tak s pacienty v placebové větvi. Pacienti se vstupní špatnou erytropoetickou odpovědí měli nižší hemoglobin a dostávali vyšší dávky darbepoetinu v průběhu celé studie.

Negativní prognostický význam špatné odpovědi na ESA byl již u dialyzovaných pacientů popsán v předchozích studiích (Messana et al., 2009), v této analýze studie TREAT byla ale špatná erytropoetická odpověď definována na základě vstupní odpovědi dosud neléčených pacientů na standardizovanou dávku ESA, zatímco v předchozích studiích obvykle šlo o retrospektivní hodnocení vztahu měněné (často progresivně zvyšované) podávané dávky a dosaženého hemoglobinu v určitém sledovaném období. Významný je také průkaz prognostického významu špatné erytropoetické odpovědi i u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí, a to v rámci dlouhodobého prospektivního sledování.

Pacienti se špatnou erytropoetickou odpovědí v této sekundární analýze studie TREAT měli ve srovnání s pacienty s dobrou erytropoetickou odpovědí mírně horší parametry metabolismu železa (ačkoli byli léčení srovnatelnými dávkami železa) a mírně vyšší CRP. Špatná odpověď na ESA je pravděpodobně projevem závažnosti celkového stavu, v této analýze ale bylo prakticky nemožné na základě velkého množství klinických i laboratorních parametrů rezistenci na ESA predikovat. Lepší predikce mortality a rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů se špatnou erytropoetickou odpovědí ukazuje na potenciální užitečnost rutinního stanovení tohoto parametru.

Ačkoli dostávali pacienti s nejhorší erytropoetickou odpovědí nejvyšší dávky darbepoetinu, na základě dat z této sekundární analýzy studie TREAT nelze rozhodnout, zda vyšší riziko kardiovaskulárních příhod či vyšší mortalita souvisí s vyšší podávanou dávkou darbepoetinu. Naproti tomu rychlejší vze-

stup hemoglobinu nebyl spojen s vyšším kardiovaskulárním rizikem, naopak pacienti s největším vzestupem hemoglobinu v prvním měsíci léčby měli nejnížší riziko smrti i kardiovaskulárních příhod.

Současná doporučení pro léčbu anémie u pacientů s chronickou renální insuficiencí a selháním ledvin stanovila na základě vyššího kardiovaskulárního rizika pacientů randomizovaných k vyššímu cílovému hemoglobinu v některých randomizovaných studiích (Besarab et al., 1998; Singh et al., 2006) horní hranici cílového hemoglobinu < 125 g/l (KDOQI guidelines, 2007). Jestliže je ale prediktorem mortality a kardiovaskulárního rizika rezistence na ESA (resp. špatná iniciální erythropoetická odpověď), nikoli dosažená koncentrace hemoglobinu (a dokonce ani rychlost jejího dosažení), měla by být racionalita tohoto přístupu přehodnocena. Je pravděpodobné (ale mělo by to být ověřeno dalšími klinickými studiemi), že u pacientů s dobrou erythropoetickou odpovědí je možné bezpečně zvýšit hemoglobin i na hodnoty vyšší než běžně doporučované (KDOQI guidelines, 2007), naproti tomu je zřejmé, že u pacientů se špatnou erythropoetickou odpovědí je přínos léčby ESA nejistý a zejména zvyšování dávek na vyšší než běžné by mělo být velmi dobře zváženo.

Literatura

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998;339:584–590.

KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007; 50:471–530.

Messana JM, Chuang CC, Turenne M, et al. Association of quarterly average achieved hematocrit with mortality in dialysis patients: a time-dependent comorbidity-adjusted model. Am J Kidney Dis 2009;53:503–512.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085–2098.

Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:3403–3410.

Odlišují se nemocní po transplantaci ledviny od CKD klasifikace?

Udayaraj UP, Casula A, Ansell D, Dudley CRK, Ramanan R. Chronic kidney disease in kidney transplant recipients – it is different from chronic native kidney disease? Transplantation 2010;90:765–770.

Na rozdíl od transplantace ledviny nejdou počátky chronických onemocnění vlastních ledvin ve většině případů stanovit. Proto může transplantace ledviny představovat model progresu chronických nefropatií. KDOQI předpokládá, že všichni nemocní po transplantaci ledviny jsou ve vysokém riziku progresu dysfunkce štěpu, ale důkazy pro toto tvrzení nejsou. Je známo, že dva nemocní se zcela odlišnou vstupní glomerulární filtrací (GF) dospějí do stadia selhání štěpu. Cílem této komentované práce bylo posoudit, zda je rychlost progresivního zhoršování eGF po transplantaci spojena s mortalitou, podobně jako je tomu při progresi CKD nativních ledvin.

Studie využila registrovaná data u nemocných po transplantaci ledviny z Anglie a Walesu z let 2000–2004. Primárním cílem studie bylo vyšetřit dlouhodobé změny ve funkci štěpu, a proto byli do studie zařazeni nemocní, kteří měli štěp funkční alespoň 12 měsíců. Glomerulární filtrace byla odhadnuta pomocí vzorce MDRD a jako výchozí hodnota byl použit průměr ze dvou měření nejbližšího prvnímu roku po transplantaci ledviny. Protože vzorec MDRD nepřesně odhaduje eGF pro hodnoty > 60 ml/min, byly použity údaje pouze od pacientů s eGF 10–59 ml/min. Pokles eGF o 1 ml/min za rok byl považován za fyziologický, spojený

se stárnutím, a proto byli tito nemocní posuzováni jako stabilní. Mnohorozměrná lineární regrese byla provedena s cílem odhalit dárcovské a příjemcovské faktory spojené se změnou eGF. Dále byly pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a Coxovy logistické regrese vyšetřeny vztahy mezi změnami eGF (< 1, 1, > 1 ml/min/rok) a přežitím nemocných.

Z 5 340 registrovaných pacientů bylo nakonec podle výše uvedených parametrů do studie zařazeno 2 927 nemocných. Vyřazení nemocní s eGF > 60 ml/min byli většinou mladší, měli mladšího dárce ledviny a byli muži. Ze zařazených nemocných selhal štěp v průběhu sledování u 164 nemocných a 109 nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Medián sledování byl 3,1 roku. Během sledování mělo 54,3 % nemocných stabilní nebo zlepšující se funkci štěpu. Největší pokles funkce štěpu byl zaznamenán u mladších nemocných, diabetiků a u těch nemocných, kteří byli delší dobu na dialýze. Je zajímavé, že eGF v prvním roce nepredikovalo následné zhoršení funkce štěpu. Na druhou stranu vyšší věk dárce, HLA neshoda a transplantace ledviny od mužských dárců ženám byly spojeny s rychlejším poklesem funkce štěpu. Ledviny od žijících dárců měli vyšší eGF v prvním roce, nebyl však pozorován žádný rozdíl v poklesu funkce štěpu v porovnání od kadaverózních dárců. V mnohorozměrové Coxově regresní analýze bylo zjištěno, že ve skupině nemocných s poklesem eGF > 1 ml/min/rok byla zvýšená mortalita. V případě, kdy ale bylo přežití cenzorováno na ztrátu štěpu, nebyly rozdíly významné.

Tato studie ukázala, že většina nemocných má stabilní nebo dokonce zlepšující se renální funkci po prvním roce po transplantaci ledviny. Autoři ale identifikovali podskupinu nemocných se specifickými dárcovskými a příjemcovskými faktory, kteří jsou ve vyšším riziku rychlejšího poklesu funkce štěpu. Na druhou stranu ale nepotvrdili riziko úmrtí spojené s poklesem funkce štěpu. Prognózu nemocných po transplantaci ledviny proto nelze jednoduše odvozovat z funkčních parametrů jako u progresivního poškození vlastních ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny představuje v současnosti nejlepší metodu léčby náhrady funkce ledvin a je spojena s delším přežitím nemocných. Přesto tato léčba nepředstavuje metodu, která zcela vyřeší všechny metabolické konsekvence chronické renální insuficience a selhání. Hlavními důvody, proč po transplantaci ledviny nedochází k úplnému uzdravení, je nutnost podávání dlouhodobé imunosupresivní terapie spojené s celou řadou nežádoucích účinků. Po transplantaci ledviny rovněž dochází u řady nemocných k neúplné restituci renální funkce. Důvodem jsou transplantace od marginálních dárců, kteří často umírají na cerebrovaskulární příhody a mohou mít subklinické cévní léze nehlédě na eGF > 60 ml/min před odběrem. Tyto štěpy jsou pak náchylnější k poškození následkem ischemie/reperfuze, rejekce či toxicity inhibitorů kalcineurinu. Důsledkem snížené funkce štěpu je pak anémie, hypertenze a kostní nemoc, které mohou po jinak technicky úspěšné operaci dlouhodobě přetrvávat.

Uvážíme-li, že více než polovina všech transplantací ledviny provedených v ČR je od dárců tzv. marginálních (lépe dárců s rozšířenými kritérii: věk > 60 let nebo úmrtí na cerebrovaskulární příhodu nebo dárce s hypertenzí či s diabetem), je jasné, že mnoho jinak úspěšně transplantovaných nemocných má určitý stupeň renální dysfunkce. Je tedy oprávněnou otázkou, zda může transplantace ledviny představovat určitý zvláštní model chronic-

kých onemocnění ledvin. I autoři doporučení pro léčbu nemocných po transplantaci ledviny zvolili pro nemocné po transplantaci ledviny jiné označení stadií progresu – CKD-T, které má vyjadřovat určité odlišnosti od progresu renálních onemocnění vlastních ledvin (Levey et al., 2005).

Práce Kukly a spol. (2008) porovnávala stadia progresu u nemocných s CKD ($n = 600$) a s CKD-T ($n = 430$) během desetiletého sledování. Autoři zjistili, že většina nemocných byla ve stadiu 3. Nemocní s CKD měli vyšší riziko, že jejich onemocnění bude progredovat na rozdíl od nemocných s CKD-T. Progrese renální dysfunkce u nemocných po transplantaci ledviny byla pomalejší, ale jejich přežití bylo významně horší v porovnání s nemocnými s CKD. Frekvence úmrtí se nelišila mezi stupni 2 a 3 CKD-T. To předpokládá malou prediktivní hodnotu eGF (GF odhadnuté na základě vzorce MDRD) v kohortě pacientů po transplantaci ledviny.

Komentovaná práce Udayaraje a spol. je tak další prací, která se snaží analyzovat pokles funkce štěpu z pohledu chronických onemocnění ledvin. Autoři podobně jako v předchozí práci zjistili, že nemocným po transplantaci ledviny renální funkce neubývá, je-li transplantace provedena od mladšího dárce. Z pohledu klasické Brennerovy hyperfiltrační teorie (Brenner et al., 1982) lze tedy usuzovat, že při transplantaci ledviny od ideálního mladšího dárce s dostatečným množstvím nefronů a při použití moderní účinné imunosuprese nedojde ke snížení množství masy nefronů pod kritickou mez, a proto nedochází k progresi onemocnění. Podobně je tomu u dárců ledvin, kdy během let nedochází k progresi renální dysfunkce. Recentně publikovaná studie Barriho a spol. (2010) prokázala, že CKD stadia 3 hodnocené pomocí eGF se vyskytuje u 38 % dárců během prvních tří měsíců, kdežto při vyšetření přesné iGF (inulinová clearance, iGF) je to 27 % nemocných. Prevalence stadia 3 CKD byla vyšší u starších dárců. U starších nemocných po jednostranné nefrektomii tak nelze GF odhadovat pomocí vzorce MDRD, nýbrž pomocí přesného výpočtu.

Ukazuje se tak, že prognóza nemocných po jednostranné nefrektomii nebo úspěšné transplantaci ideální ledviny ve stadiu 3 CKD-T je jiná než u pacientů s chronickými nefropatiemi ve stadiu 3 CKD. Navíc běžně používaný odhad eGF pomocí vzorce MDRD nemusí být u těchto nemocných užitečný k odhadu prognózy nemocných.

Literatura

Barri YM, Parker T 3rd, Daoud Y, Glasscock RJ. Definition of chronic kidney disease after uninephrectomy in living donors: what are the implications? *Transplantation* 2010;90:575–580.

Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.

Kukla A, Adulla M, Pascual J, et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:693–700.

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.

Endoteliální progenitorové buňky u Asiátů po transplantaci ledviny

Townamchai N, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. Endothelial progenitor cells in Asian kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42:1690–1694.

Chronická dysfunkce štěpu je nejčastější příčinou ztráty funkce transplantované ledviny v dlouhodobém období. Je charakterizována neointimální hyperplazií, která může indukovat

vaskulární okluzi. Endoteliální progenitorové buňky (EPC) pocházející z kostní dřeně mohou hrát velmi významnou roli v reparaci poruch endotelu, a tak vést k úpravě tvorby neointimy a průchodnosti intrarenálních arterií. Studie sledující EPC u nemocných po transplantaci ledviny jsou zatím ojedinělé. Většina z nich sleduje buňky CD34 jako jeden z hlavních markerů k identifikaci EPC v periferní krvi. Nejnověji byly identifikovány jejich prekurzory, buňky CD133+/VEGFR, jako významný a zřejmě i přesnější marker endoteliální reparace. Hodnocení periferní aktivity EPC pomocí samotných CD34 tak dle autorů studie nemusí vždy přesně vyjádřit koeficient endoteliální reparace a mělo by být doplněno dalším vyšetřením.

Komentovaná studie se zabývá prioritním sledováním EPC u asijské populace po transplantaci ledviny. Stanovení EPC v periferní krvi bylo provedeno průtokovou cytometrií pro stanovení fenotypu CD133/VEGFR-2 u 38 nemocných po transplantaci ledviny na nefrologickém oddělení Královské nemocnice v Bangkoku v období červenec až prosinec 2007. Kontrolní soubor sestával z 15 zdravých dobrovolníků. Pomocí specifických protilátek byly odstraněny CD3, CD19 a CD33. Renální funkce byla stanovena výpočtem glomerulární filtrace ve zkrácené MDRD formuli, a to ve stejné době, kdy byly vyšetřeny buňky EPC. Sledovaný soubor nemocných po transplantaci ledviny sestával z 22 mužů a 16 žen průměrného věku $47,7 \pm 9,6$ roku a průměrná doba po transplantaci činila $6,0 \pm 3,9$ roku. Jedenáct nemocných bylo po transplantaci ze živého dárce, 27 po kadaverózní transplantaci. Celkem 34 nemocných bylo léčeno kalcineurinovými inhibitory nebo rapamycinem a cyklosporinem. Biopticky verifikovaná rejekce byla diagnostikována u pěti pacientů. Pokud jde o přítomné komorbidity, které by mohly EPC ovlivnit, sedm nemocných mělo diabetes mellitus, 24 dyslipidémii a 35 hypertenzi. Rekombinantním lidským erythropoetinem (rHu-EPO) bylo léčeno pět pacientů, inhibitory receptoru pro angiotensin II (ARB) 16 a statiny 23 nemocných.

Počty zjištěných EPC buněk byly v souboru transplantovaných nemocných signifikantně nižší než u zdravých dobrovolníků ($p < 0,05$). Velmi významným nálezem byla pozitivní korelace mezi počty EPC v periferní krvi a funkcí transplantované ledviny: při vyšší hodnotě glomerulární filtrace byly významně vyšší i počty EPC. Na základě tohoto zjištění byli nemocní v závislosti na úrovni GFR rozděleni do dvou podskupin a byli sledováni současně s počty EPC po dobu 12 měsíců (16 nemocných se sníženou a klesající GFR vs. 22 nemocných s funkcí stabilní). I při tomto hodnocení byly prokázány nižší počty EPC při nižší funkci v dlouhodobém sledování ($p < 0,05$).

Počty EPC nekorelovaly s pohlavím, věkem, BMI, časem po transplantaci, typem transplantace (živý dárce vs. kadaver), imunosupresivním režimem, přítomností akutní rejekce, hodnotami krevního tlaku a glykémie ani s použitím statinů. Naopak byla pozitivní korelace s podáváním ARB, kdy byly zjištěny vyšší počty EPC buněk při vyšších dávkách ARB ($p < 0,05$). U nemocných užívajících ARB byla však také zjištěna lepší funkce transplantované ledviny při 12měsíčním sledování. Překvapivě pět nemocných, kteří dostávali rHu-EPO, mělo hodnoty EPC nižší (ale také měli horší funkci transplantované ledviny). Počty EPC však pozitivně korelovaly s hematokritem.

Při srovnání číselných hodnot počtu EPC u sledovaných asijských pacientů a hodnot u bělošské populace stanovených stejnou metodikou (dle literárních údajů) nebyly zjištěny významné rozdíly (i když se jedná o malý počet stanovení).

Studie uzavírá, že nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím počty EPC v periferní krvi při stanovení CD133+/VEGFR+ je funkce

transplantované ledviny. Ostatní faktory se jeví jako méně průkazné, včetně vlivu sledovaných léků (i imunosupresiv).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Četné studie prokazují, že chronické selhání ledvin vede k endoteliální dysfunkci. Samotné závažné snížení renálních funkcí tak představuje nezávislý rizikový faktor a riziko kardiovaskulárního onemocnění je u nemocných s dysfunkcí ledvin léčených dialýzou mnohonásobně vyšší. Pro detekci a odhad rizika kardiovaskulárního postižení lze užít řady klinických i laboratorních vyšetření. Citlivými markery umožňujícími posoudit riziko endoteliální dysfunkce jsou i cirkulující endoteliální buňky. Cévní změny jsou při dlouhodobém dialyzačním programu závažným limitujícím faktorem pro zařazení do programu transplantací. I proto je významné zjištění, že dialyzovaní nemocní mají snížený počet cirkulujících EPC, a tedy, že jejich kardiovaskulární riziko je i z tohoto aspektu velmi vysoké.

Kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí po transplantaci ledviny. Jejich etiologie souvisí s endoteliální dysfunkcí spojenou se snížením počtu cirkulujících endoteliálních progenitorových buněk (EPC). Mechanismy indukce těchto buněk z kostní dřeně i samotný mechanismus reparace poškozených endoteliálních buněk nejsou dosud plně objasněny. V modelových studiích se předpokládá, že ischemie (více akutní, méně chronická) aktivuje řadu interferujících faktorů (růstové faktory, enzymy, ligandy a povrchové markery), které ovlivňují aktivitu atrakce EPC z kostní dřeně a jejich strukturální modifikaci. Z tohoto hlediska se uvádí především aktivace na ischemii dependentních proangiogenních cytokinů, jako je SDF-1 (stroma cell-derived faktor-1) nebo VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Dalšími jsou placentární růstový faktor, G-CSF a GM-CSF. Přímou v kostní dřeni se pak významně účastní metaloproteináza-9. Pro její aktivaci je zřejmě klíčový účinek NO při aktivitě eNOS. Endoteliální progenitorové buňky se mohou významně podílet na integritě endotelu cév. Podle původní představy se mohou diferencovat do podoby endoteliálních buněk, a tím zacelit defekt v endotelu. Nověji se předpokládá, že jsou integrovány do endoteliálních buněk mechanismem „cell-cell fusion“. Je však možné, že se uplatňují oba mechanismy. EPC jsou mobilizovány a aktivovány z kostní dřeně do periferní cirkulace. Tento proces je regulován řadou růstových faktorů, enzymů, ligandů a receptorů buněčných povrchů, jakož i přímým účinkem zvýšeného průtoku krve v kostní dřeni.

Komentovaná práce sledovala periferní endoteliální progenitorové buňky pocházející z kostní dřeně. I když šlo o nevelký soubor nemocných, je významná svým zjištěním závislosti reparační schopnosti endoteliální dysfunkce související s úrovní funkce transplantované ledviny. Překvapivě nebyl na rozdíl od jiných studií prokázán vliv věku. Ve studiích u kardiologických nemocných bylo totiž ukázáno, že schopnost kostní dřeně reagovat na hypoxii (např. po infarktu myokardu) při vyšším věku klesá. Vysvětlením je zřejmě to, že na rozdíl např. od populace českých transplantovaných nemocných, je thajský soubor významně mladší. Překvapivě nebyl prokázán ani vliv tělesné hmotnosti (ale opět asijská populace v této věkové kategorii má obecně v průměru nižší BMI, i když číselné hodnoty nebyly ve studii uvedeny). Neobjasněný rozdíl mezi příjemci ledvin od živých a kadaverózních dárců mohl být vysvětlen tím, že u našich nemocných se transplantace od živých dárců provádějí často preemptivně a u mladších jedinců,

a pokud je dialyzační léčba, tak pouze krátce; u thajské populace tyto rozdíly nebyly přítomny. Při podání ARB a inhibitorů ACE může být ovlivněna perfuze kostní dřeně, čímž by se mohl vysvětlit pozitivní účinek léčby. Je však možné, že to bylo ovlivněno pouze lepší renální funkcí transplantované ledviny. Účinek rHu-EPO je v literatuře popisován jako stimulační, v komentované studii však indikací pro podání rHu-EPO byla nepochybně renální anémie při zhoršené funkci. Jistě velmi významné bude zhodnocení vlivu imunosupresivní léčby. Vzhledem k tomu, že nejsou komparativní studie s podáváním imunosuprese jinak zdravým jedincům, lze její možný (a předpokládaný) vliv těžko jednoznačně odhadnout. Na jedné straně mohou ovlivnit koncentraci prozánětlivých cytokinů ve smyslu pozitivním, na straně druhé mohou ovlivnit jak aktivaci EPC z kostní dřeně, tak jejich vlastní reparační schopnosti úpravy buněk endotelu. V malém heterogenním souboru komentované práce tyto rozdíly zjištěny nebyly.

I když jsou výsledky komentované studie zajímavé a aktuální, nelze je přeceňovat. Vedle již zmíněné heterogenity a velikosti souboru byla statistická významnost převážně na nejnižší hladině. Je tedy zřejmé, že zjištěné nálezy jsou pilotní a je třeba rozsáhlejších studií k potvrzení jejich závěrů. Je třeba se také zaměřit na hlavní neimunitní komplikaci po transplantaci, tj. vysoký výskyt kardiovaskulárních komplikací s možností je i touto cestou ovlivnit.

Literatura

- Diaz JM, Gich I, Bonfill X, et al. Prevalence evolution and impact of cardiovascular risk factors on allograft and renal transplant patient survival. *Transplant Proc* 2009; 41:2151–2155.
- de Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, et al. Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:941–945.
- Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, et al. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2006;6:2922–2928.
- Soler MJ, Martínez-Estrada OM, Puig-Marí JM, et al. Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2154–2159.
- Steiner S, Winkelmayer WC, Kleinert J, et al. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:599–606.

Inhibitor mTOR everolimus u pacientů s autosomálně dominantními polycystickými ledvinami

Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:10.1056/NEJMoa1003491.

Autosomálně dominantní polycystické ledviny (ADPKD) jsou nejčastějším dědičným onemocněním ledvin. Onemocnění se v závislosti na tom, zda jde o mutaci v genu PKD1 (85 %) nebo PKD2 (15 %), vyznačuje různě rychlým růstem renálních cyst a později poklesem glomerulární filtrace s tím, že asi u 50 % pacientů se v průběhu života vyvine terminální selhání ledvin. K dalším komplikacím onemocnění patří cysty v játrech a pankreatu, aneurysmata mozkových cév, arteriální hypertenze, nefrolitiáza a infekce močových cest. Současná léčba ADPKD se zaměřuje na léčbu komplikací (arteriální hypertenze, močová infekce), progresi renálních cyst zatím ovlivnit neumíme.

Předpokládá se, že důležitou roli ve vzniku i progresi renálních cyst hraje mTOR (mammalian target of rapamycin), který je u ADPKD aktivován. Recentní experimentální studie (na animálních modelech polycystických ledvin) a převážně retrospektivní

analýzy (pacientů po transplantaci ledvin léčených imunosupresivní kombinací s inhibitory mTOR nebo bez nich) ukázaly, že inhibitory mTOR sirolimus a everolimus mohou zpomalovat růst renálních cyst. Cílem komentované prospektivní randomizované, dvojité slepé studie bylo prokázat vliv everolimu na progresi renálních cyst a vývoj renální funkce u pacientů s ADPKD.

Do studie byli zařazeni pacienti s ADPKD ve stadiu 2 nebo 3 chronického onemocnění ledvin (CKD), tj. s glomerulární filtrací 30–89 ml/min/1,73 m², a pacienti ve stadiu 1 CKD s objemem ledvin přesahujícím 1 000 ml. K vylučovacím kritériím patřilo subarachnoidální krvácení, infekce, včetně závažné močové infekce či infekce cyst, závažné onemocnění jater, malignity, těžká hypercholesterolemie (> 9,1 mmol/l) nebo hypertriglyceridémie (> 5,6 mmol/l), trombocytopenie (< 100 × 10⁹/l) a nutnost podávat současně antikoagulační terapii. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě everolimem v dávce 2,5 mg dvakrát denně (cílové hodnoty 3–8 ng/ml) nebo placebem. Během studie bylo dovoleno přerušit léčbu na čtyři týdny a během doby studie mohla být medikace vysazena maximálně osm týdnů. Primárním sledovaným parametrem byla změna celkového objemu ledvin měřená magnetickou rezonancí. Měření bylo provedeno před zařazením do studie a pak po roce a dvou letech sledování. Sekundárními sledovanými parametry byly změny ve velikosti cyst a parenchymu a vývoj renální funkce (odhadovaná GF, koncentrace kreatininu, incidence nově vzniklého terminálního selhání ledvin) a proteinurie a dále bezpečnost a snášenlivost everolimu, vývoj krevního tlaku a celková mortalita.

Cílem bylo ukázat, zda je everolimus schopen zpomalit průměrný roční růst objemu ledviny (64 ± 70 ml) alespoň o 50 % (Grantham et al., 2006), což vyžadovalo při 90% statistické síle randomizovat alespoň 400 pacientů s ADPKD.

Celkem bylo randomizováno 433 pacientů hlavně z Německa, dva pacienti nepodepsali informovaný souhlas a studii dokončilo 329 pacientů (76,3 %). Počet pacientů, kteří nedokončili studii, byl větší v léčebné větvi (32,7 %) než v placebové (14,7 %). Obě větve studie se významně nelišily v žádném ze sledovaných vstupních parametrů. Průměrný věk pacientů byl 44 let, 49 % byly ženy. Průměrná doba od stanovení diagnózy ADPKD byla 18 let, 88 % pacientů bylo hypertenzních. Průměrná vstupní GF byla cca 55 ml/min/1,73 m², vstupní proteinurie byla cca 0,3–0,4 g/24 h. Vstupní objem ledvin byl u pacientů léčených everolimem 2 028 ± 1 173 ml a 1 911 ± 1 153 ml v placebové větvi. Velikost ledvin těsně korelovala s velikostí cyst. Průměrná koncentrace everolimu byla u léčených pacientů 5,3 ng/ml.

U pacientů léčených everolimem vzrostl průměrný objem ledvin po roce z 2 028 ml na 2 063 ml a po dvou letech na 2 176 ml, u pacientů v placebové větvi vzrostl objem ledvin v prvním roce z 1 911 ml na 2 061 ml a na konci druhého roku na 2 287 ml. Průměrná změna objemu ledvin byla v everolimové skupině 101 ml/rok, resp. 239 ml/2 roky, v placebové větvi 157 ml/rok, resp. 319 ml/2 roky. Rozdíl mezi oběma větvemi byl 54 ml/rok (p = 0,02), resp. 71 ml/2 roky (p = 0,06). Rozdíl v růstu objemu cyst mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný (NS). Objem parenchymu rostl v prvním (ale nikoli druhém) roce významně rychleji v placebové větvi.

Během dvou let klesla kalkulovaná GF v everolimové větvi o 8,9 ml/min/1,73 m² a v placebové větvi o 7,7 ml/min/1,73 m² (NS). Roční pokles glomerulární filtrace byl ale ve větvi s everolimem statisticky významně vyšší než v placebové větvi (5,5 vs. 3,5 ml/min; p < 0,001). Kalkulovaná GF ve větvi léčené everolimem

v prvních šesti měsících rostla, poté ale v dalších 18 měsících klesala rychleji než v placebové větvi. Menší růst objemu ledvin v everolimové větvi v prvním roce studie byl tedy provázen nikoli pomalejší, ale dokonce rychlejší progresí renální insuficience. Terminální selhání ledvin se během sledování vyvinulo pouze u jednoho pacienta ve větvi s everolimem, jeden pacient v každé větvi byl transplantován. Proteinurie se během sledování v placebové větvi významně nezměnila, statisticky významně ale vzrostla u pacientů léčených everolimem (z 398 ± 1 058 na 564 ± 1 177 mg/g kreatininu; p = 0,008), v léčebné větvi se také ve srovnání s placebovou větví zvýšil počet pacientů, u nichž se v době sledování vyvinula proteinurie (z 22,7 % na 34,7 % vs. z 18,2 % na 24,3 %). U tří pacientů léčených everolimem se v době sledování objevila nefrotická proteinurie. Dle očekávání vzrostla během sledování u pacientů léčených everolimem sérová koncentrace cholesterolu (z 5,3 na 5,9 mmol/l) i triglyceridů (z 1,5 na 2,3 mmol/l), a to přesto, že počet pacientů léčených hypolipidemiky narostl v everolimové větvi během sledování z 13 % na 39 % (v placebové větvi jen na 21 %; p < 0,001).

U pacientů léčených everolimem se ve srovnání s placebem významně častěji vyskytla nejen hyperlipidémie, ale i anémie, leukopenie a trombocytopenie, akné a stomatitida. Přes imunosupresivní účinky nebyla léčba everolimem spojena se zvýšeným rizikem infekcí, včetně infekcí močových cest. U 5 % pacientů léčených everolimem se vyskytl angioedém. Všichni tito pacienti byli současně léčeni inhibitory ACE. Po převedení všech pacientů ve studii léčených inhibitory ACE na blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) se již žádný další případ angioneurotického edému nevyskytl. U pacientů léčených everolimem se častěji než v placebové větvi vyskytly periferní edémy (20,2 % vs. 9,2 %), pacienti léčení everolimem byli také častěji léčeni diuretiky. Mezi everolimovou a placebovou větví nebyly rozdíly v krevním tlaku ani v mortalitě (zemřeli jen dva pacienti léčení everolimem a jeden pacient, který dostával placebo).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Pokles glomerulární filtrace je relativně pozdní známkou progresu ADPKD, dochází k němu často až u pacientů s výrazně zvětšenými ledvinami (objem > 1 500 ml), ale poté bývá ztráta renální funkce obvykle rychlá, cca 5 ml/min/rok (Grantham et al., 2006). Vývoj onemocnění lze v časnějším fázích lépe monitorovat podle růstu objemu ledvin hodnoceného na základě opakovaných vyšetření magnetickou rezonancí v asi ročních intervalech. Pacienti léčení everolimem v komentované studii měli již velmi pokročilé onemocnění s výrazným zvětšením objemu ledvin a klesající glomerulární filtrací. Everolimus významně ovlivnil růst objemu ledvin v prvním roce léčby, tento efekt již ale nebyl statisticky významný v druhém roce léčby, pravděpodobně i vzhledem k vysokému počtu pacientů, kteří léčbu předčasně ukončili. Na rozdíl od nedávno publikované italské studie (Perico et al., 2010), v níž byl podáván sirolimus a objem ledvin byl hodnocen opakovaným CT vyšetřením, snížil everolimus v komentované studii i růst objemu parenchymu ledvin.

Při použití lineárního modelu byl u pacientů léčených everolimem pokles glomerulární filtrace rychlejší než u pacientů v placebové větvi, na konci studie nebyl ale rozdíl GF mezi oběma větvemi statisticky významný. Bližší analýza ukázala v everolimové větvi časný vzestup GF v prvních třech měsících léčby (snad v důsledku poklesu velikosti cyst se zvláště vysokou aktivitou mTOR), výraz-

nejší pokles GF v everolimové větvi mezi 6.–18. měsícem vysvětlují autoři negativním vlivem everolimu na glomerulární hypertrofii a zejména glomerulární hyperfiltraci, která se u ADPKD objevuje velmi časně v průběhu onemocnění. Nárůst pacientů s proteinurií v everolimové větvi také naznačuje možné poškození podocytů inhibicí mTOR. Nepříznivý vliv na renální funkci mohlo mít také častější podávání diuretik v everolimové větvi.

Negativní vliv everolimu na glomerulární filtraci mohl být také způsoben jeho příliš pozdním podáním (k léčbě měli být indikováni pacienti s méně pokročilým onemocněním). Také doba sledování byla příliš krátká, nelze např. vyloučit stabilizaci renální funkce v delším časovém horizontu, jak to např. vidíme u pacientů léčených inhibitory ACE. Je ale zřejmé, že v krátkém časovém horizontu dvou let, po který probíhala studie, nebyl příznivý vliv léčby na velikosti cyst doprovázen očekávaným příznivým vlivem na stabilizaci glomerulární filtrace, a že tedy (u pacientů léčených inhibitory mTOR) nemusejí tyto dva parametry korelovat.

Ve stejném čísle *New England Journal of Medicine* byla publikována další studie hodnotící vliv inhibice mTOR na progresi ADPKD (Serra et al., 2010). Do této studie bylo zařazeno 100 pacientů výrazně mladších (průměrný věk 31 let) s výrazně menšími ledvinami (v průměru 950 ml) a o něco lepší glomerulární filtraci (všichni pacienti měli GF > 70 ml/min/1,73 m², průměrná GF 92 ml/min/1,73 m²). Sirolimus byl v dávce 2 mg denně dobře tolerován (výskyt nežádoucích účinků v sirolimové větvi nebyl vyšší než v placebové větvi), neměl však během 18 měsíců sledování příznivý vliv ani na objem ledvin, ani glomerulární filtraci. Pacienti v sirolimové větvi měli na konci studie vyšší albuminurii. Chybějící vliv sirolimu na objem ledvin a glomerulární filtraci mohl být v této studii jistě způsoben příliš krátkou dobou sledování v časně fázi relativně pomalu progredujícího onemocnění a také nedostatečnou dávkou a inhibicí mTOR (Watnick a Germino, 2010).

Místo inhibitorů mTOR v léčbě ADPKD bude jistě možno posoudit teprve na základě dalších studií, které budou sledovat vliv dlouhodobé léčby na progresi onemocnění u pacientů s méně pokročilým onemocněním. Fibróza zbylého parenchymu u pokročilého onemocnění je již pravděpodobně ireverzibilní a inhibitory mTOR mohou zhoršit renální funkci inhibicí kompenzační hyperfiltrace. Již nyní lze ale říci, že event. širší použití bude při použití stávajících dávek limitováno častým výskytem nežádoucích účinků, které u velkého počtu pacientů povedou k předčasnému vysazení léku. Nižší dávky použité ve studii se sirolimem (Serra et al., 2010) mohou být sice dobře tolerované, ale nedostatečně účinné.

Nedostatečný nebo chybějící účinek krátkodobě podávaných inhibitorů mTOR na progresi ADPKD je jistě určitým zklamáním, komentovaná studie ale potvrdila, že léčba everolimem alespoň na začátku ovlivňuje růst objemu ledvin a (byť po určité období spíše negativně) i glomerulární filtraci. Studie tedy ukázala, že i u dědičného onemocnění lze ovlivnit mechanismy jeho progresu. Teprve další studie s inhibitory mTOR, blokátory receptorů V₂ vasopresinu (vaptany) a antagonistou somatostatinu octreotidem pravděpodobně lépe definují možné místo těchto farmak v léčbě ADPKD.

Literatura

Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122–2130.
Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1031–1040.

Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; in print.

Watnick T, Germino GG. mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; in print.

Hypertenze v průběhu hemodialýzy je způsobena zejména hyperhydratací

Agarwal R, Light RP. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3355–3361.

U většiny pacientů dochází v průběhu hemodialýzy (HD) k poklesu krevního tlaku (TK) v závislosti na ultrafiltraci (UF). Přibližně u 10–15 % pacientů však může v průběhu HD dojít ke zvýšení TK. Některá pozorování naznačují, že intradialyzační hypertenze je spojena s nepříznivou prognózou. Cílem komentované studie bylo objasnit patofyziologické mechanismy vedoucí ke vzniku intradialyzační hypertenze a zjistit, zda lze její léčbou příznivě ovlivnit prognózu pacientů. Autoři si položili následující otázky: 1) Dochází při snaze o redukci suché váhy ke změně vztahu mezi intradialyzačním systolickým tlakem (sTK) a velikostí odstraněného volumu tekutin? 2) Projevují se změny v postdialyzační váze změnami v intradialyzačním TK? 3) Lze použít těsnost vazby mezi sTK a odstraněným volumem tekutin pro predikci následných hodnot 24hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM)? Kladné odpovědi na tyto otázky by naznačovaly, že intradialyzační hypertenze je projevem volumového přetížení.

Analýzy se vztahovaly k *post hoc* výsledkům dříve publikované studie DRIP (Dry Weight Reduction in Hypertensive Patients). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18 let a starší, léčení pravidelnou HD alespoň tři měsíce, kteří měli hypertenzi definovanou jako průměrné mezidialyzační hodnoty ABPM $\geq 135/85$ mm Hg. Během prvních šesti hemodialýz byla získána úvodní data a pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 2 do kontrolní skupiny vs. skupiny s UF po dobu osmi týdnů. V této fázi absolvovali celkem 24 hemodialýz. Ambulantně měřený TK byl zaznamenán ve vstupní fázi, dále po čtyřech a osmi týdnech a rovněž byly zaznamenány hodnoty TK při hemodialýze. Antihypertenzní medikace byla ponechána beze změny. Intradialyzační měření TK byla prováděna vždy v intervalu 30 minut. Měření TK v rámci ABPM bylo prováděno vždy po HD uprostřed týdne a po dobu 44 hodin. Ve studii byly sledovány a porovnávány změny v hodnotách TK v průběhu hemodialýzy a také trend těchto změn v čase. V průběhu HD byl definován vztah mezi dvěma hodnotami TK pomocí regresní analýzy, přičemž sklon přímky byl dle očekávání negativní. Za použití smíšeného lineárního intercepčního modelu byl porovnán trend ve vývoji těchto změn v čase mezi kontrolní skupinou a skupinou s UF při zahájení studie a v dalším období. Následně byly vyhodnoceny změny v UF od vstupní periody do čtvrtého týdne a také od vstupní periody do osmého týdne. Změny v UF rozdělené do kvartilů byly testovány ve vztahu k možným změnám v intradialyzačním sTK. Změny v hodnotách intradialyzačního TK byly dále porovnány s hodnotami získanými při ABPM.

Studie se účastnilo 150 pacientů (50 kontrol, 100 UF), v průměrném věku 54 let (69 % mužů) a průměrnou dobou pravidelné HD léčby 4,1 let. Z těchto pacientů 39 % mělo diabetes mellitus, 84 % užívalo antihypertenzní medikaci (v průměru 2,7 léku). V mezi-

dialyzačním intervalu byl váhový přírůstek v průměru 2,35 kg. Relativní poklesy koncentrace urey při dialýze (URR), koncentrace sodíku a kalcia v dialyzátu byly obdobné u obou skupin. Všichni pacienti byli dialyzováni třikrát týdně v průměru po dobu 235 minut, s průtokem 400 ml/min a rychlostí průtoku dialyzačního roztoku 765 ml/minutu (!). Post-dialyzační suchá váha byla snížena o 0,9 kg ve čtvrtém týdnu, současně došlo k poklesu intradialyzačního sTK o 6,9 mm Hg (95% interval spolehlivosti [IS]: -12,4–1,3 mm Hg, $p = 0,016$) a intradialyzačního dTK o 3,1 mm Hg (95% IS: -6,2–0,02 mm Hg, $p = 0,048$). Po osmi týdnech byla suchá váha snížena o 1 kg, současně došlo k poklesu intradialyzačního sTK o 6,6 mm Hg (95% IS: -12,2–1,0 mm Hg, $p = 0,021$) a intradialyzačního dTK o 3,3 mm Hg (95% IS: -6,4–0,2 mm Hg, $p = 0,037$) proti výchozí hodnotě. V úvodní fázi studie klesal intradialyzační systolický i diastolický tlak přibližně o 3 % za hodinu ($p < 0,0001$). V dalším období došlo k signifikantnímu poklesu sTK (nikoli dTK) u skupiny s ultrafiltrací. U kontrolní skupiny se sklon přímky pro systolický i diastolický TK v průběhu studie neměnil. Nejvýraznější změny byly prokazatelné u pacientů, u nichž došlo k největší ultrafiltraci. Mezi změnami intradialyzačního sTK a změnami interdialyzačního TK (ABPM) byla prokázána vazba na pomezí statistické významnosti.

Výsledky studie mohou částečně vysvětlit nepříznivou prognózu pacientů s intradialyzační hypertenzí. U pacientů s největšími hmotnostními přírůstky byly v úvodu studie přítomny vyšší hodnoty TK ve smyslu intradialyzační hypertenze. Lze tedy předpokládat, že intradialyzační hypertenze je projevem hyperhydratace. Opakovaná a dlouhodobá hyperhydratace může zhoršovat hypertenzi, přispět k srdečnímu selhání a zvýšené mortalitě. Studie rovněž přinesla zjištění, že vazba mezi změnami intradialyzačního TK a následnými změnami interdialyzačního TK (ABPM) je relativně slabá a nelze ji využít pro predikci chování TK mezi hemodialýzami.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je jednou z mnoha prací zaměřených na objasnění vztahu mezi hyperhydratací a arteriální hypertenzí u pacientů v pravidelném hemodialyzačním léčení. Z klinicky pochopitelných důvodů se toto téma těší trvalé pozornosti odborné veřejnosti. Četná data prokazují, že hypervolémie má úzký vztah k arteriální hypertenzi a že hypervolémie souvisí se zvýšenou morbiditou a mortalitou u pacientů v pravidelném HD léčení. Proto zůstává udržení normovolémie klíčovým terapeutickým cílem pro tyto nemocné. Doporučovaným přístupem je především dostatečná ultrafiltrace pro dosažení cílové suché váhy v kombinaci s restrikcí soli v dietě či individuálně sníženými koncentracemi natria v dialyzačním roztoku. Přísná kontrola volémie umožňuje redukovat antihypertenzní léčbu či ji případně zcela vysadit (Hörl, 2010). Nutným předpokladem úspěchu je stanovení optimální suché váhy. Ve studii DRIP byla zvýšena ultrafiltrace a snížena optimální suchá váha (v průměru o 1 kg/8 týdnů) u skupiny náhodně vybraných hypertenzních pacientů v pravidelném HD léčení, nejevících klinicky zřetelné známky hyperhydratace (Agarwal, 2009). U naprosté většiny pacientů bylo toto opatření tolerováno bez závažnějších klinických komplikací a umožnilo zlepšit kontrolu TK. Zatímco hlavní výsledky studie DRIP – a konkrétně dopad dodatečné ultrafiltrace na pokles systolického a částečně i diastolického intradialyzačního TK – byly zveřejněny již v předchozím období, je tato

post hoc analýza zajímavá svým detailnějším rozбором vztahu mezi ultrafiltrací a intradialyzační hypertenzí. Jelikož standardizovaná definice intradialyzační hypertenze není známa, byl TK v průběhu HD hodnocen na podkladě závažnosti změn v systolickém a diastolickém TK (procentuální pokles TK/hodinu HD). V takto definovaném modelu intradialyzační hypertenze se prokázal obdobný trend ve změnách intradialyzačního TK v průběhu HD, jaký byl již dříve popsán u interdialyzačního TK – tj. zřetelný trend k poklesu sTK a v menší míře i diastolického tlaku při HD u pacientů se zvýšenou UF ve srovnání s kontrolní skupinou, u níž nebyla UF měněna. Po stratifikaci pacientů s UF na čtyři podskupiny v závislosti na velikosti UF se prokázalo, že pacienti s nejvyšší UF měli poněkud odlišný vzorec v chování systolického TK proti pacientům s nižším stupněm UF. U pacientů s vysokou UF nedocházelo v úvodní fázi studie k poklesu sTK, naopak byla přítomna intradialyzační hypertenze (dáno aktivací kompenzačních mechanismů, jako je periferní vazokonstrikce a aktivace RAAS). Teprve později, po několika týdnech zvýšené UF, byl zaznamenán odlišný trend ve změnách TK a bylo možné pozorovat pokles sTK v průběhu HD, podobně jako u pacientů s nižší UF. Toto pozorování naznačuje, že u pacientů se závažnou hypertenzí v průběhu HD je nutno věnovat zvýšenou pozornost stanovení adekvátní suché váhy a že pokles TK se může dostavit až s relativně dlouhým časovým odstupem. Poznatky jsou v souladu s některými dřívějšími studiemi zabývajícími se paradoxní hypertenzní reakcí u některých pacientů v průběhu HD (Cirit, 1995). Určitou slabinou studie – jak předdesílají autoři samotní – je skutečnost, že většina pacientů byla černošské populace.

Literatura

Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:500–507.
Cirit M, Akçiçek F, Terzioğlu E, et al. „Paradoxical“ rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1417–1420.
Hörl WH. Hypertension in end-stage renal disease: different measures and their prognostic significance. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3161–3166.

Vliv nadměrného příjmu fruktózy na zvýšení hodnot krevního tlaku

Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1543–1549.

Hypertenze se celosvětově stává onemocněním s dramaticky rostoucí prevalencí, zejména v zemích s rozvinutým hospodářstvím. V USA se výskyt hypertenze na začátku minulého století odhadoval na 5–10 %, v současné době tímto onemocněním trpí přibližně 31 % Američanů. Jedním z největších problémů civilizovaných zemí je, že hypertenze nepostihuje pouze dospělou populaci, ale stále větší výskyt je zaznamenáván již u adolescentů. Nezpochybnitelnou skutečností je fakt, že hypertenze je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik ICHS, srdečního selhání, cévní mozkové příhody a chronického onemocnění ledvin. Odhaduje se, že v důsledku špatně léčené hypertenze a jejích komplikací každý rok zemře na světě kolem 7,1 milionu lidí. Asi jen jedna třetina pacientů trpících hypertenzí je účinně léčena, zbytek buď o svém onemocnění vůbec neví, nebo je léčba z řady důvodů nedostatečná. Epidemiologická data ukazují dramatický nárůst hypertenze v posledním století, který je dáván do souvislosti se změnou stravovacích návyků v průmyslově vyspělých zemích. Jednou ze složek potravy, která se na tom podílí, je fruktóza, jejíž

konzumace se významně zvýšila zejména v souvislosti s konzumací většího množství cukroviněk a cukry slazených nealkoholických nápojů. Studie na kryších ukázaly, že zvýšený příjem fruktózy vede ke zvýšení krevního tlaku (Sanchez-Lozada, 2007). Humánní studie ale přinesly kontroverzní data.

Autoři tohoto článku se proto rozhodli zpětně vyhodnotit data ze studie NHANES 2003–2006 (The National Health and Nutrition Examination Survey), která byla zaměřena na výskyt hypertenze v běžné populaci Američanů. Dle dotazníků o dietních návycích byla získána informace o příjmu potravin obsahujících fruktózu a na základě toho byl zkalkulován její průměrný denní příjem. Základní hypotézou této studie bylo, že zvýšený příjem fruktózy vede z dlouhodobého hlediska ke vzniku hypertenze.

Základem studie bylo provedení domácího interview, při kterém byl vyplněn standardizovaný dotazník obsahující údaje o konzumaci různých druhů potravin a nápojů. Cílem bylo zjistit obsah tzv. přidaného cukru (sladké pečivo, cukrovinky, slazené nápoje, kandované ovoce). Přirozeně se vyskytující cukr (i když byl ve formě fruktózy, např. v ovoci) byl z kalkulace vynechán, jelikož přesný odhad jeho množství v ovoci v různých ročních obdobích je obtížný a navíc ovoce obsahuje i draslík, antioxidanty a kyselinu askorbovou, které působí protektivně. Dále se během návštěvy vyplnila anamnestická data týkající se medicínských problémů účastníků a bylo provedeno základní fyzikální vyšetření. Do studie bylo zařazeno celkem 4 528 respondentů starších 18 let, u nichž byla vyplněna všechna potřebná data a kteří neměli v anamnéze ani při vstupním vyšetření TK přítomnou hypertenzi. Medián denního příjmu fruktózy byl 74 g/den (interkvartilový rozptyl 40–133 g/den). Příjem 74 g fruktózy zhruba představuje průměrnou denní konzumaci 2,5 slazených nápojů. Účastníci studie byli na základě těchto nálezů rozděleni na skupinu s vysokým příjmem fruktózy (> 74 g/den) a skupinu s nízkým příjmem fruktózy (< 74 g/den). Hodnoty naměřeného TK byly rozděleny do čtyř úrovní celkového TK: $\geq 120/80$, $\geq 135/85$, $\geq 140/90$, $\geq 160/100$ mm Hg; čtyř úrovní sTK: 120–129, 130–139, 140–159, ≥ 160 mm Hg; čtyř úrovní dTK: < 80, 80–89, 90–99, ≥ 100 mm Hg. Hodnoty TK byly brány jako průměry ze tří měření pomocí rtuťového tonometru a měření prováděl lékař. Kromě výše zmíněných faktorů se sledovala celá řada dalších, které by mohly mít vliv na hodnoty TK, ať to již byla demografická data, či celkový kalorický příjem potravy, příjem sodíku, draslíku, koncentrace kyseliny močové, glukózy či cholesterolu. Dále se sledoval výskyt diabetu a terapie hypoglykemizujícími léčivými, kouření a fyzická aktivita.

Z celé kohorty vyšetřovaných mělo 2 774 normální hodnoty sTK, 1 369 mělo prehypertenzi (vysoký normální TK), 355 hypertenzi 1. stupně a 94 hypertenzi 2. stupně. Při sledování závislosti sTK na celkovém množství konzumované fruktózy byl zaznamenán jasný trend: čím vyšší bylo množství konzumované fruktózy, tím vyšší byl sTK ($p = 0,05$). Nemocní se sTK ≥ 160 mm Hg konzumovali denně v průměru 98 ± 85 g fruktózy a měli dvakrát vyšší pravděpodobnost vzniku systolické hypertenze než konzumenti s nízkým příjmem! Ti s hypertenzí byli věkově starší, muži, měli vyšší prevalenci diabetu, vyšší hodnoty kyseliny močové a větší obvod pasu. Konzumenti většího množství fruktózy měli vyšší pravděpodobnost (o 26 %, 30 % a 76 %), že se u nich vyvine hypertenze (ve skupinách $\geq 135/85$, $\geq 140/90$ a $\geq 160/100$ mm Hg) v porovnání s těmi s nízkou konzumací. Příjem fruktózy neovlivňoval výši samotného dTK.

V mnohorozměrné analýze s příjmem fruktózy pozitivně korelovaly následující veličiny: etnicita (černoši non-hispánského

původu), celkový kalorický příjem a celkový příjem sacharidů v potravě. Negativně s příjmem fruktózy koreloval denní příjem sodíku, draslíku a alkoholu.

Závěr studie tedy vyznívá v tom duchu, že denní konzumace fruktózy v množství ≥ 74 g je spojena s významně zvýšeným rizikem vzniku hypertenze (systolicko-diastolické) či se vzestupem sTK.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Přínos komentované práce je zejména v tom, že odhaluje další rizikový faktor vzniku hypertenze, který zřejmě do budoucna budeme muset zahrnout do výčtu těch již známých. Tento rizikový faktor nepochybně souvisí se změnou stravovacích návyků a úbytkem fyzické aktivity obyvatel v rozvinutých zemích. Je velmi úzce svázán s přítomností obezity či plně vyvinutého metabolického syndromu. Již ve Framinghamské studii byla prokázána asociace mezi konzumací slazených nápojů a vznikem metabolického syndromu (≥ 1 slazený nápoj představoval o 25–32 % vyšší riziko vzniku metabolického syndromu v porovnání s nekonzumenty těchto nápojů) (Dhingra, 2007). Kromě tradičních rizikových faktorů mohou TK ovlivňovat i některé další, jako například snížený příjem draslíku. Preventivně zabráňuje vzniku TK naopak zvýšení poměru mezi příjmem zeleniny a bílkovin živočišného původu.

Hranice rizikového množství fruktózy ≥ 74 g/den byla stanovena arbitrárně na základě mediánu konzumovaného množství, ale lze ji považovat za orientační, jelikož její přesný příjem nebyl objektivizován měřením či vážením v konzumované potravě. Navíc se vycházelo pouze z předpokladu, že slazené nápoje obsahují fruktózu a glukózu v ekvivalentním množství. Je tedy možné, že obsah fruktózy v některých nápojích či potravinách byl menší, než se skutečně kalkulovalo. I přes tento nedostatek má komentovaná práce velký význam a epidemiologický dopad.

Otázkou je, proč některé předcházející studie, které tento problém také sledovaly, vyšly z pohledu vlivu fruktózy na vznik hypertenze negativně, resp. tento vliv neprokázaly. Jde např. o studii NHSI, NHSII či HPFS (Forman, 2009). Zde je třeba zmínit, že sledovanou populací byli převážně zdravotníci (většinou zdravotní sestry), u nichž hlavní zdroj fruktózy pocházel z ovoce (nikoli ze slazených nápojů), navíc tito lidé měli vyšší fyzickou aktivitu a rozhodně nereprezentují běžný standard populace v USA z hlediska stravovacích návyků. Na druhou stranu byly publikovány i studie, které potvrzují výsledky komentované práce o vlivu fruktózy na výši TK. Jednou z nich je práce Chena a spol., kde sledovali 810 nemocných v průběhu 18 měsíců (Chen, 2010). Ti nejprve konzumovali $0,9 \pm 1,0$ slazeného nápoje za den. Pokud se příjem slazených nápojů o jeden za den snížil, došlo u účastníků studie k poklesu TK o 1,8/1,1 mm Hg, což bylo statisticky významné. V mnohorozměrné analýze byl vyloučen vliv redukce tělesné hmotnosti na tomto poklesu TK.

Jaký je tedy mechanismus, jímž fruktóza zvyšuje krevní tlak? Původní teorie byla, že na zvýšení TK se nepodílí fruktóza sama, ale že je to do značné míry vliv kofeinu obsaženého ve slazených nápojích, jako je coca-cola. Později se ale na zvířecích modelech ukázalo, že podávání samotných cukrů (ať již glukózy, či fruktózy) vede ke zvýšení TK, aniž by tekutiny obsahovaly kofein. Předpokládá se řada mechanismů, jimiž fruktóza ovlivňuje TK: prostřednictvím zvýšení koncentrace kyseliny močové (inhibuje produkci NO v endotelu, aktivuje systém RAAS), inhibicí syntázy NO, stimulací sympatického nervového systému či zvýšením

resorpce sodíku ze střeva/snížením exkrece sodíku ledvinami. Na zvířatech byl prokázán zejména vliv zvýšené koncentrace kyseliny močové (Weir, 2010).

Ačkoli asociace mezi fruktózou a zvýšením TK zatím není plně objasněna, je nepochybné, že snížení příjmu fruktózy v potravě může zabránit vzniku hypertenze u nemocných bez dalších rizikových faktorů.

Literatura

- Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480–488.
- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:863–871.
- Chen L, Caballero B, Mitchell DC, et al. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: A prospective study among United States adults. *Circulation* 2010;121:2398–2406.
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Renal Physiol* 2007; 292:F423–F429.
- Weir MR. Dietary fructose and elevated levels of blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1416–1417

Vyšší sérové koncentrace PTH jsou u dialyzovaných pacientů prognosticky nepříznivé. Jsou doporučení KDIGO z roku 2009 nepřiměřeně široká?

Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Paslick-Deetjen J, Schrenthaler G, Fouqueray B, Wheeler D on behalf of ARO investigators: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2010; in print.

V roce 2007 byla zahájena evropská aktivita s názvem Analysing Data, Recognising Excellence and Optimising Outcomes (ARO) CKD Research Initiative. Jejím cílem bylo vyhodnotit definované informace u velké a přesně sledované kohorty dialyzovaných pacientů ze zemí západní i východní Evropy s cílem určit, které ukazatele jsou prognosticky nepříznivé, a navrhnout, jak léčbu a prognózu pacientů zlepšit. Komentovaná práce autorů Floege et al. uvádí výsledky vztahů mezi koncentrací kalcia, fosforu a PTH v séru a dlouhodobou prognózou hemodialyzovaných pacientů.

Celkem bylo sledováno 11 153 osob, náhodně vybraných z populace pacientů dialyzovaných v době mezi lednem 2005 a prosincem 2006 v jedenácti evropských zemích (včetně ČR). Pro analýzu byli pacienti rozděleni na incidentní (nově zařazení) a prevalentní (již v dialyzačním programu). Jako incidentní byli kvalifikováni ti, kteří byli na začátku sledování léčeni kratší dobu než šest měsíců. K vyřazovacím podmínkám patřily mj. chybějící laboratorní či klinická data, stav po parathyreoidektomii (celkem 217 osob, tj. přibližně 2 %) a další. Je vhodné uvést, že i léčba kalcimimetiky patřila mezi vyřazovací kritéria. Vyřazeni byli i pacienti, kteří zemřeli do tří měsíců po zahájení dialýzy (vysoce riziková skupina již na počátku, tj. která by mohla zkreslit skutečný vztah mezi CKD-MBD [chronic kidney disease – mineral bone disorder] a mortalitou). Po zohlednění těchto podmínek bylo sledováno celkem 7 970 pacientů. Střední doba sledování byla 20,9 měsíce (mezikvartilové rozmezí 9,8–23,9).

Během sledování zemřelo 19 % osob (tj. roční mortalita přibližně 14 %); 5 % osob bylo úspěšně transplantováno. Protože u 11 % nebyla dostupná další longitudinální data, konečná analýza byla provedena u 5 210 osob (tj. 65 % původního souboru).

Podle koncentrace PTH byli pacienti rozděleni do pěti skupin. Nejnížší koncentrace (< 75 pg/ml) byly spojeny s vyšším věkem, diagnózou DM, kardiovaskulárními komplikacemi a předchozím tumorem; dále i s určitými laboratorními charakteristikami, např. vyšší sérovou koncentrací ferritinu, nižší albuminemií a vyšší koncentrací CRP (tj. s laboratorní charakteristikou zánětlivého stavu). Analýza rizika mortality různých koncentrací PTH ukázala „U“ křivku – nejvyšší a nejnižší koncentrace PTH znamenaly zvýšené riziko v porovnání se středním pásmem koncentrací PTH (150–300 pg/ml). Nejnížší riziko mortality bylo u pacientů, jejichž koncentrace PTH byla v rozmezí 150–300 pg/ml (neboli v tom rozmezí, které KDOQI z roku 2003 považuje za cílové). Při zvýšení nad 600 pg/ml bylo riziko zvýšeno o 100 % (tj. dvojnásobné; u diabetiků až trojnásobné). V rozmezí koncentrací 300–600 pg/ml se riziko plynule zvyšovalo, a to shodně při použití běžných i sofistikovaných statistických metod.

Významně nepříznivá byla i kalcémie > 2,75 mmol/l, koncentrace < 2,1 mmol/l byla též nepříznivá, avšak jen mírně. Obdobně jako sérové koncentrace PTH a kalcia, i koncentrace fosforu byla ve vztahu k mortalitě charakterizována „U“ křivkou rizika (tj. riziko bylo nejnižší při „středních“ koncentracích a výchyly fosfatémie směrem dolů i nahoru byly prognosticky nepříznivé).

Koncentrace PTH > 300 pg/ml zvýšila riziko o 20 % (RR 1,2) v neupraveném (unadjusted) modelu analýzy, po započtení ovlivňujících proměnných (adjusted) se toto riziko zvýšilo na 43 % (RR 1,43; interval spolehlivosti 1,14–1,79). Výsledky byly velmi podobné při použití vstupních koncentrací (baseline analysis) i při použití vývoje koncentrací v čase (time-dependent analysis).

Mezi diabetiky a nediabetiky byly určité rozdíly v koncentracích a rovněž ve spojitosti těchto koncentrací a mírou rizika. Jednou z hlavních odlišností byla míra rizika spojená s vysokou koncentrací PTH, a to až na trojnásobek.

Souhrnně výsledky potvrzují, že zvýšení fosfatémie je rizikové a že je žádoucí udržet koncentraci kalcia i fosforu v séru co nejbližší normálnímu rozmezí; současně ukazují, že koncentrace PTH < 150 pg/ml a > 300 pg/ml nelze považovat za bezpečné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

V roce 2003 byla publikována doporučení KDOQI, která stanovila cílové koncentrace fosforu, kalcia a parathormonu pro pacienty s CKD stadia 3–5 (KDOQI, 2003). U hemodialyzovaných pacientů doporučila fosfatémii snížit pod 1,78 mmol/l, neboť vyšší koncentrace byly podle epidemiologických studií spojeny s vyšší mortalitou (Block, 2004). Jednalo se o data amerických databází. Komentovaná práce, která zpracovává velkou evropskou kohortu incidentních i prevalentních pacientů, tato data potvrzuje. Lze konstatovat, že koncentrace fosforu u dialyzovaných pacientů má být co nejlépe kontrolována a že v tomto požadavku je mezi autory naprostá shoda.

Poněkud složitější je přístup k cílovým koncentracím PTH. Doporučení KDOQI určila rozmezí 150–300 pg/ml. Podkladem však nebyly studie mortalitní, ale korelační (kostní obrat v bioptických nálezech vs. PTH v séru). Vzhledem k tomu, že rozmezí byla stanovena konkrétně a srozumitelně, záhy byla v praxi akceptována, a to přesto, že samotní autoři je považovali za orientační.

Řada pozdějších studií si položila shodnou otázku: jaký je vztah mezi koncentrací PTH a prognózou? Odpovědi jsou (byly) různé a lze je dohledat v textu doporučení KDIGO (viz dále),

všechny však zjišťovaly jako rizikové koncentrace nad 400 pg/ml, dokonce nad 600 pg/ml (Kalantar-Zadeh, 2006). To znamená, že exaktní limit PTH, nad/pod který nelze doporučit léčbu, byl relativně vysoký a navíc heterogenní. S tímto východiskem pracovali autoři, kteří v roce 2009 v *Kidney International* publikovali doporučení KDIGO týkající se cílových koncentrací kalcia, fosforu a parathormonu v diagnostice a léčbě CKD-MBD (KDIGO, 2009).

Jak většina mezinárodní i domácí nefrologické obce pravděpodobně již ví, doporučené rozmezí koncentrací PTH se pohybuje od dvoj- do devítinásobku referenčního rozmezí dané laboratoře. Předchozí text komentáře se pokusil tento široký rozptyl již předem obhájit. Následující odstavec ho poněkud blíže vysvětlí a zasadí do pozitivního kontextu. Závěr komentáře však přinese určitou kritiku takto širokého pásma a oslabí jeho validitu, a to právě v reakci na nově publikovaná data komentované studie evropských autorů.

Jak nahlížet na doporučení KDIGO? Bez ohledu na znění jednotlivých paragrafů, ve svém celku přinesla řadu pozitiv. Potvrdila, že cílové koncentrace kalcia a fosforu mají být v normálním rozmezí. Dokument KDIGO dále opakovaně a naléhavě upozorňuje na nutnou spolupráci laboratoře a kliniky (znalost laboratorní metodiky a způsob získání výsledků, zacházení se vzorkem v preanalytické fázi aj.). Velmi cenný je však důraz na časový aspekt a časové vztahy: všechny naměřené hodnoty je třeba posuzovat longitudinálně (nikoli izolované aktuální hodnoty). Důvodem k zahájení či úpravě léčby je nejen výchylka mimo doporučenou mez, ale její výrazná změna od předchozí hodnoty, a to i tehdy, pokud zůstává v doporučeném pásmu. Konkrétně to znamená, že není správné tolerovat jakoukoli koncentraci PTH, pokud je vyšší než dvojnásobek a nižší než devítinásobek limitu normálních hodnot. Lze tolerovat jen tu hodnotu, která se příliš neliší od hodnoty předchozí.

Jak však ukazují data komentované studie, je ke zvážení, zda horní pásmo tolerovaných koncentrací PTH nemáme posunout v denní praxi směrem dolů. Komentovaná práce k tomu přináší pádné argumenty.

Kromě prognostického aspektu je v komentáři vhodné zmínit i klinické souvislosti. Vysoká koncentrace PTH znamená vždy nadměrnou aktivitu příštítných tělísek. Nízká (resp. normální) koncentrace však nemusí znamenat jen dobře zaléčenou hyperparatyreózu, ale i nějakou jinou komplikaci, která může být s tímto spojena (data komentované práce např. ukazují souvislost mezi nízkou hladinou PTH a laboratorními známkami zánětu). Vysoká koncentrace kalcia je obvykle iatrogenní, tím může být nepřímo spojena s výchozím stavem, který byl léčen (hyperparatyreóza). Vysoká koncentrace fosforu je vždy nepříznivá (fosfor je uremický toxin). Nízká koncentrace fosforu však neznamená, že by pacient měl původní hyperfosfatémii patřičně kontrolovanou. Může totiž znamenat malnutrici (nízký přívod fosforu dietou při špatné výživě). Pro praxi je tedy třeba vždy zvažovat, zda daná hodnota reflektuje skutečně čistou poruchu metabolismu fosforu a vápníku, či zda je modifikována dalšími metabolickými důsledky spojenými se selháním ledvin.

Literatura

Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771–780.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;76:S1–130.
National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1–S201.

Restrikční diety ve stáří: nikdy neříkej nikdy

Darmon P, Kaiser JM, Bauer JM, et al. Restrictive diet in the elderly: Never say never again. *Clin Nutr* 2010;29:170–174.

Věk populace se celosvětově prodlužuje. Předpokládá se, že v letech 2010–2050 budou lidé ve věku 65 let a starší tvořit 7,7–16,2 % světové populace a v tzv. rozvinutých zemích to bude dokonce 15,9–26,1 %. Významný vzestup se očekává především v populaci osmdesátiletých a starších, a to 1,6–4,4 % celosvětově či dokonce 4,3–9,4 % v rozvinutých zemích. I když bude tato generace heterogenní, řada seniorů bude trpět nemocemi ovlivňujícími metabolický stav organismu, a tudíž vyžadujícími speciální nutriční péči. Je známo, že ve vyšším věku obecně klesá využitelnost živin z důvodů trávicích i metabolických. Není tedy obecně pravdou, že staří lidé mají jíst celkově méně. Jsou totiž náchylní k rozvoji „tiché“ malnutrice spojené s akcentací sarkopenie a psychické deteriorace. Zvláště výrazně se tyto malnutričně-dehydratační syndromy projeví při interkurentním onemocnění, které pak vede k závažnému rozvratu minerálního a vodního metabolismu spojenému se syndromem dehydratace a s psychickou alterací. Dehydratace vede dále k anorexii a apatii s navazujícími terminálními komplikacemi ve smyslu oběhového selhání. Složení stravy seniorů musí být vyvážené z hlediska složení, neboť senioři hůře metabolizují proteiny i tuky. Nejlépe metabolizují sacharidy, ale pro často přítomnou hypofunkci pankreatu a diabetes rovněž v omezeném množství.

Pokud mají senioři vyšší BMI, lze vždy předpokládat vyšší zastoupení viscerálního tuku. Obecně ve věku nad 75 let ubývá svalové hmoty a při zachování vyššího příjmu energie se zvyšuje objem tukové hmoty. Ta sice představuje energetické depo pro případ nouze, ale využitelnost těchto energetických zásob v akutních stavech také klesá. Více ohrožuje svého nositele aktivací adipocytokinů s proaterogenním účinkem, ale hlavně akcentací inzulinové rezistence. Selektivní úbytek tukové hmoty je proto žádoucí, ale určitě nelze doporučit přísné redukční diety navozující katabolismus. Úbytek musí být pozvolný a spojený s aktivací svalové hmoty pravidelným cvičením.

V poslední době také významně roste počet nemocných v preterminální fázi chronické renální insuficience, u nichž je otázkou, zda zahájit pravidelnou dialyzační léčbu, nebo je ponechat na konzervativní léčbě při úrovni reziduální glomerulární filtrace (GF) kolem 10 ml/min (což je u seniorů souměřitelné až s dvojnásobnou hodnotou u mladých jedinců). Z hlediska mechanismu účinku nízkobílkovinných diet je však sporné, zda může úbytek proteinů v dietě pozitivně ovlivnit hemodynamiku glomerulu, tedy zvýšený intraglomerulární tlak (při nefrosklerotickém poškození velkého množství glomerulů). Určitě však nelze doporučit příjem proteinů nižší než 0,6 g/kg tělesné hmotnosti/den, a to ještě za podmínky doplnění ketoanalogy esenciálních aminokyselin. Jinak příjem bílkovin nesmí klesnout pod 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den. Uvedená doporučení však vycházejí z tzv. ideální tělesné hmotnosti, která byla opět stanovena pro mladší jedince. Jaká je optimální hmotnost člověka ve věku 80 let, není známo (navíc se zcela mění

výško-váhuové poměry nezbytné pro výpočet). Výpočty glomerulární filtrace dle MDRD jsou u seniorů zatíženy značnou chybou danou i nestejným obsahem svalové hmoty u stejně starých (ale biologicky odlišných) jedinců. Vzhledem k horší využitelnosti živin v potravě, ale velmi dobré využitelnosti aminokyselin a jejich ketoanalog, autoři doporučují jejich pravidelné podávání i při dialyzační léčbě (náhrada oddialyzovaných aminokyselin), protože senioři nejsou schopni zvýšit příjem potravy při nutriční zátěži při dialýze. Autoři uzavírají tento přehledový článek konstatováním, že pro seniory v renální insuficienci je modifikovaná nízkobílkovinná dieta velmi vhodná, ale musí být upravena dle individuální potřeby nemocných. Při jejím trpělivém podávání lze očekávat významně lepší výsledky než při relativně agresivní léčbě hemodialýzou. Méně výrazný je rozdíl při dialýze peritoneální, která – pokud je nemocnými tolerována – je pro starší nemocné fyziologičtější. Pro dlouhodobou konzervativní léčbu však musejí být nemocní kompenzováni bez rozvoje uremické symptomatologie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

V posledním desetiletí se i v ČR významně zvýšil počet nemocných ve vyšších a vysokých věkových kategoriích se závažným onemocněním ledvin. Více než polovina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu je starší než 65 let a rychle přibývá pacientů ve věkové kategorii nad 75 let. Přes rozvoj dialyzačních technologií a transplantačního programu proto přibývá nemocných, u nichž biologický věk s dalším orgánovým poškozením neumožňuje úspěšnou transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou dialyzační léčbu. Pro četné orgánové komorbidity je jejich prognóza špatná i při použití současných technologií dialyzační léčby. Vážné i kompartment sociálních služeb a celková kvalita života klesá. V posledních letech se objevily studie o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě s podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin u nemocných starších než 80 let. Jejich více než dvouletá prosperita při nízké glomerulární filtraci kolem 10 ml/min (0,17 ml/s) ukazuje na možnost konzervativní léčby chronické renální insuficience (CKD 4–5) u indikovaných seniorů jako alternativu dlouhodobé dialyzační léčby. Navíc je třeba vzít v úvahu skutečnost, že hodnota glomerulární filtrace ve stáří fyziologicky klesá a u seniorů dosahuje asi 50% úrovně GF osob ve věku 20–30 let. Snížená hodnota glomerulární filtrace proto musí být vztažena k věku pacientů. K podpoře konzervativní léčebné alternativy přispívají i studie deklarující, že pozdější zahájení dialyzační léčby u seniorů může prodloužit období kompenzace při konzervativní léčbě v predialýze a celkově prodloužit dobu aktivního života těchto nemocných.

Obvyklá strava starých osob bývá nevyvážená ve svém složení, má příliš vysoký obsah energie a nadbytek tuků, ale nedostatečný podíl kvalitních bílkovin, který může vést k typickým příznakům malnutrice. Jako projev stárnutí se významně uplatňují změny endokrinního systému a je důležité znát reakci jeho složek ve stresových situacích (traumata, operace a náhlá těžká onemocnění). Bývá zvýšena sekrece katecholaminů, hlavní sekrece adrenalinu. Trávení a resorpce jsou méně účinné a mohou být příčinou různých gastrointestinálních poruch. Malabsorpce a výsledná malnutrice mohou být zaviněny chronickou gastritidou, stavem po resekci žaludku nebo chronickou pankreatitidou. Se zhoršeným trávením a resorpcí je třeba počítat i při výživě podávané sondou: dostatečným zdrojem výživy mohou být chemicky nebo nutričně definované diety. U některých onemocnění lze ve stáří použít en-

terální výživu jako léčebnou metodu (dna, hyperlipoproteinémie), protože výživové směsi většinou neobsahují puriny ani cholesterol. Svalové tkáně ubývá, ze 44 % celkové tělesné hmotnosti v mládí na 27 % ve věku vyšším než 85 let. Antropometrie většinou zjišťuje ztlustění kožní rasy nad tricepsem a současně zmenšení obvodu paže (úbytek svaloviny). Zvýšená tělesná hmotnost může být zaviněna nesprávnou výživou (značný význam má také pokles tělesné aktivity). Se stoupající nadměrnou hmotností se zvyšuje výskyt některých dalších onemocnění, jako jsou diabetes mellitus, dna, hypertenze, ischemická choroba srdeční, poruchy periferní cirkulace i hyperlipidémie. Hlavním účelem léčebné výživy je dosáhnout i u seniorů ideální tělesné hmotnosti pro danou věkovou skupinu a zajistit optimální složení diety s doporučeným poměrem živin. Přívod energie by měl odpovídat poměrům hmotnosti pacienta s přihlédnutím k příslušným faktorům, které se ve vysokém věku mohou uplatňovat. Při špatné compliance lze u seniorů užít modifikovaného příjmu proteinů v dietě. Někteří autoři doporučují vložit do sedmidenního cyklu nízkobílkovinné diety dva dny s vyšším obsahem bílkovin (až 1 g/kg tělesné hmotnosti/den). Dle našich zkušeností, s ohledem na dlouhodobý metabolický stav nemocných a jídelní stereotyp, vkládáme většinou jedenkrát týdně jídelní sestavu obsahující 0,8 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti/den. V ostatních případech dáváme raději přednost nutričnímu suplementu či při špatné compliance a adherenci k dietě přechodu na volnější kontrolovanou dietu s obsahem 0,8 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti/den s omezeným obsahem fosfátů. V současné době populární vegetariánská dieta se do určité míry blíží původní italské, tj. bramboro-vaječné dietě německé. Na základě vegetariánské diety lze výhodně sestavit jídelní lístek pro všechny formy nízkobílkovinných diet. Pro nižší obsah esenciálních aminokyselin v některých vegetariánských pokrmech však musejí být tyto diety suplementovány, nejlépe ketoanalogy esenciálních bílkovin (např. Ketosteril). Esenciální aminokyseliny musejí být rovněž suplementovány u diety přísně vegetariánské. Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto- a hydroxyanalogy. Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, izoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lysín, treonin a tryptofan), neboť jejich aminace v organismu byla metabolicky náročná a méně účinná. V sestavě aminokyselin byly doplněny histidin a tyrosin. V našich podmínkách nebyly většinou prokázány snížené hodnoty histidinu, ale jeho využitelnost vážně. Histidin významně zlepšuje dusíkovou bilanci a podílí se i na stabilizaci krevního obrazu. Zatímco minimální denní potřeba esenciálních aminokyselin pro zdravé osoby byla stanovena již před více než 50 lety, není otázka adekvátní úhrady esenciálních aminokyselin u nemocných v chronické renální insuficienci dodnes zcela vyřešena. U nás dostupné přípravky mají ketoanalogy vázány ve formě kalciových solí, což znamená při obsahu např. 50 mg kalcia v jedné tabletě přípravku Ketosteril nezanedbatelný přísun kalcia. K základním údajům patří subjektivní pocity nemocného a jeho celková prosperita měřená antropometricky. Vedle tzv. adherence k dietě, kterou můžeme zhodnotit anamnesticky či lépe formou dotazníku, hodnotíme při nízkobílkovinné dietě tzv. compliance podle odpadu urey a fosfátů do moči za 24 hodin. V našich předchozích studiích u více než 3 000 nemocných bylo prokázáno, že starší nemocní mohou velmi dobře tolerovat nízkobílkovinnou dietu doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin, která pomáhá dlouhodobě stabilizovat metabolický stav.

Literatura

Brunori G. 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.

Brunori G. How manage elderly patients with chronic renal failure: conservative management versus dialysis. *Blood Purif* 2008;26:36–40.

Ciarciaruso M, Lucidi P, Ciarambino T, et al. Metabolic effects of two low-protein diet in chronic kidney disease stage 4–5: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2007;23:636–644.

Chauveau P, Vendrely B, Haggan WE, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet. Two-year study with DEXA. *J Ren Nutr* 2003;13:282–287.

KASUISTIKY

AL amyloidóza

MUDr. Michaela Kubišová

Nefrologické oddělení, Klinika gerontologická a metabolická, FN Hradec Králové

Kasuistika popisuje případ 67leté pacientky přijaté na Nefrologickou kliniku FN Hradec Králové k provedení biopsie nativních ledvin z důvodu masivní proteinurie (17,8 g/den) bez alterace vylučovacích funkcí ledvin.

Pacientka je t. č. ve starobním důchodu, dříve pracovala jako knihovnice a z rodinné anamnézy je zajímavý údaj o příčině úmrtí matky, tj. blíže nespecifikované selhání ledvin. V osobní anamnéze v předchorobí nejsou významné patologické abnormality, nebyla léčena pro vážnější onemocnění a neužívala žádnou medikaci. Zhruba šest měsíců před přijetím popisuje mírné perimaleolární otoky. Dva týdny před hospitalizací byla pacientka vyšetřena u praktického lékaře (důvodem návštěvy lékaře byla progresse otoků dolních končetin), který pro nově diagnostikovanou arteriální hypertenzi nasadil kombinaci sartanu a kličkového diuretika a provedl základní laboratorní vyšetření. Z dostupných výsledků – albumin 10 g/l a hodnota celkové bílkoviny v séru 43 g/l. Pacientka byla krátce hospitalizována na spádovém interním oddělení a s nově přidanou medikací (furosemid, verospiron, KCl a kyselina acetylsalicylová) byla přeložena na nefrologickou kliniku.

V klinickém nálezů při přijetí dominovala anasarka, bilaterálně bazálně oslabené dýchání, břicho se suspektním ascitem a tuhé otoky dolních končetin se serózní sekrecí ložiska na pravé dolní končetině. Hmotnost při přijetí byla 85,9 kg, výška 158 cm a hodnoty krevního tlaku 147/80 mm Hg s tepovou frekvencí ve fyziologickém rozmezí. Ze základních zobrazovacích metod – sonografie břicha a ledvin limitována ascitem, játra nezvětšená a homogenní, popsána lithiáza žlučníku a ledviny s průměrem 12 cm s ojedinělými drobnými cystami. Dle rentgenogramů – na snímku hrudníku popsána hyperémie plic a hilů, pravostranný výpotek a na snímku kalvy nebyl prokázán osteolytický proces. Ze vstupních laboratorních odběrů zmiňuji výraznou hypalbuminémii (albumin 9,8 g/l, celková bílkovina 47,6 g/l), hypokalcémii (sérová koncentrace kalcia 1,99 mmol/l), vylučovací funkce ledvin byly v normě (urea 5,0 mmol/l a kreatinin 62,2 μmol/l, MDRD 1,36 ml/s), stejně tak i aminotransferázy, obstrukční jaterní enzymy, glykémie a nízký C-reaktivní protein. V krevním obraze pacientky nález mírné leukocytózy (leukocyty $13,6 \times 10^9/l$), bez anémie (hemoglobin 136 g/l) s normálními koagulačními parametry. Základní imunologický screening neprokázal patologický nález (ANA, ENA, anti Jo, anti dsDNA, anti GBM, ANCA) a markery hepatitid byly negativní. V močovém nálezů s průkazem bílkoviny, po typizaci, byla proteinurie označena jako neselektivní „primární glomerulární abnormalita“. V séru diagnostikována v gama oblasti M linie monoklonálního

paraproteinu kvantitativně 3,7 g/l, paraprotein v séru IgG lambda a rovněž v moči prokázány řetězce lambda.

V úvodu zahájena sekvenční diuretická intravenózní terapie v kombinaci s albuminem a postupně dosaženo úbytku hmotnosti o 20 kg (vylučovací funkce ledvin bez progresse do patologických hodnot). Až po tomto zmírnění otoků bylo možné provést renální biopsii nativních ledvin, která proběhla bez klinických komplikací. V biopsii byla zastižena dřev i kůra s normální celularitou glomerulů, mesangium i periferie s masivními amyloidovými depozity (verifikováno saturnovou i Kongo červení). Depozita amyloidu dále zastižena v cévách a v intersticiu, kde je minimální fokální fibróza (do 5 %), bez významné inflamace a se skupinami pěnových makrofágů. Tubuly s nečetnými hyalinními válci, normální nebo jen lehce dilatované. V imunofluorescenci prokázána pozitivita lambda řetězců na tři kříže. Histopatolog nález biopsie ledvin u dané pacientky uzavřel jako AL (lambda) amyloidózu ledvin s masivním postižením glomerulů, cév a intersticia.

Pacientce byla aplikována maximální renoprotektivní terapie – kombinace přímého inhibitoru reninu se sartanem, z další medikace pak kličkové a kalium šetřící diuretikum, inhibitor protonové pumpy, atorvastatin a nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Z dietních opatření byly doporučeny bílkovinné přídatky a příjem tekutin kolem 1,5 litru za den. Pacientka byla poučena a objednána k další diagnostice a terapii (punkce kostní dřevě) na specializované pracoviště, při propuštění kardiopulmonálně kompenzovaná, s hodnotou kreatininu ve fyziologickém rozmezí.

■ KOMENTÁŘ KE KASUISTICE

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná kasuistika popisuje typický případ nemocné s AL amyloidózou, která se stává v současné době jednou z nejčastějších příčin nefrotického syndromu (NS) u lidí ve věku nad 65 let. Incidence AL (tvořená lehkými řetězci imunoglobulinů) amyloidózy se udává kolem 9–10 nemocných na milion obyvatel (Kyle, 1992). U 70–80 % nově diagnostikovaných AL amyloidóz je v době diagnózy přítomno renální postižení, manifestující se těžkým NS s neselektivní, Bence-Jonesovou proteinurií (Obici, 2005). Srdeční postižení se objevuje v 60 % případů, méně často dominují symptomy spojené s postižením GIT (20–30 %) či autonomního nervového systému (10–20 %).

Na toto onemocnění je třeba u starších nemocných s těžkým NS myslet, zejména je-li imunologické vyšetření negativní. Z laboratorních vyšetření je třeba neopomenout vyšetření elek-

troforézy sérových bílkovin a případně provést imunofixaci séra i moči. U naší nemocné byl jak v séru, tak v moči detekován paraprotein IgG lambda v malém množství, což je pro diagnózu AL amyloidózy typické. Při současné přítomnosti mnohočetného myelomu bývají sérové koncentrace paraproteinu výrazně vyšší. Na druhé straně se ukazuje, že samotná elektroforéza nemusí prokázat přítomnost M komponenty (paraproteinu) u nemocných s AL amyloidózou až v 56 % případů, a dokonce i imunofixace je u 10 % z nich negativní (Palladini, 2006). Lehké řetězce (LC) kappa či lambda, které AL amyloidózu většinou způsobují, se v séru těchto nemocných vyskytují v malých koncentracích, které nejsou detekovatelné výše zmíněnými metodami (rozlišovací schopnost detekce LC při ELFO se pohybuje kolem 500 mg/l, při IELFO kolem 150–500 mg/l). Z těchto důvodů se dnes do rutinní praxe zavádí vyšetření volných lehkých řetězců (FLCs) nefelometrickou metodou, detekující pomocí protilátek specifické epitopy lokalizované na LC (Hutchison, 2009). Tato metoda (Freelite) je schopna detekovat LC v množství < 10 mg/l. Kromě absolutních hodnot LC se standardně určuje i poměr řetězců kappa : lambda, který je velmi důležitý pro posouzení klonality LC a přispívá k monitoraci aktivity onemocnění (změna poměru mezi LC může signalizovat hrozící relaps onemocnění).

Dlouhodobá stabilita renální funkce je u nemocných s AL amyloidózou typická, a to i přesto, že mají poměrně pokročilý nález infiltrace glomerulů v renální biopsii. Pro tento typ amyloidózy jsou obvyklá depozita amorfního, kongo-pozitivního materiálu zejména v aferentních arteriolách, podobně jako v komentované kasuistice. Infiltrace glomerulů amyloidem není, na rozdíl od přítomnosti imunodepozit u glomerulonefritid, doprovázena hypercelularitou či větší zánětlivou infiltrací intersticia. Nález pěnových makrofágů v biopsii je odrazem velké proteinurie, kterou naše nemocná po delší dobu měla. Imunofluorescenční pozitivita prokazující přítomnost lambda řetězců korelovala s typem paraproteinu v séru i v moči. Zajímavá je i skutečnost, že koncentrace LC v séru (či moči) většinou nekoreluje s rozsahem amyloidových depozit v biopsii. Ta jsou spíše závislá na délce

trvání onemocnění. Nález lehce zvětšených ledvin mohl být částečně způsoben infiltrací ledvin amyloidem, pravděpodobněji se na něm podílela spíše kongesce parenchymu ledvin při těžké anasarce.

Symptomatická terapie anasarcky, která vedla ke snížení hmotnosti nemocné o 20 kg (což představovalo čtvrtinu její celkové hmotnosti), zde byla účinná, ale ne vždy tomu tak je. Ve snaze o navození negativní vodní bilance je nutné podávat kombinovanou diuretickou terapii se sekvenční blokádou zpětné resorpce sodíku na různých úrovních nefronu. Podáváme kombinaci osmotického diuretika (mannitol), kličkového diuretika (furosemid, nejlépe intravenózně) a thiazidových diuretik či spironolaktonu. Pro zvýšení biologické dostupnosti furosemidu lze použít 20% roztok lidského albuminu, do něhož se přidá furosemid a pomalu se aplikuje intravenózně. V případě selhání symptomatické léčby či tam, kde je nemocný ohrožen plicním edémem, je namístě provedení přístrojové ultrafiltrace. Podávání „renoprotektivních“ léčiv se snahou o snížení proteinurie je u nemocných s AL amyloidózou často problematické, jelikož bývá přítomna hypotenze. V tomto případě byla použita kombinace aliskirenu se sartanem s dobrým výsledkem (bylo umožněno přítomností vstupní hypertenze).

Další léčebný postup u této nemocné by měl zahrnovat podávání standardní cytostatické léčby (kombinace dexamethasonu s melfalanem či kombinace CTD – cyklofosamid, thalidomid, dexamethason), jelikož vzhledem k věku není nemocná indikována k vysokodávkovanému melfalanu s následným autologním převodem periferních kmenových buněk.

Literatura

- Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:621–627.
- Kyle RA, Linos A, Mary Beard C, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis (AL) in Olmsted County, Minnesota: 1950–1989. *Blood* 1992;79:1817–1822.
- Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005;1753:11–22.
- Palladini G, Perfetti V, Merlini G. Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2006;136:715–720.

Febrilie nejasné etiologie

MUDr. Lucia Butelová, Interní oddělení Slezské nemocnice, Opava

Kasuistika řeší případ 57leté pacientky přeložené na Kliniku nefrologie IKEM ze spádového interního oddělení pro již měsíc trvající febrilie a váhový úbytek s pracovní diagnózou febrilie nejasné etiologie.

Pacientka byla do té doby zcela zdravá, s negativní farmakologickou, osobní, rodinnou i epidemiologickou anamnézou. Před šesti měsíci darovala ledvinu pro manžela a nefrektomie měla zcela nekomplikovaný pooperační průběh.

Při příjmu udávala každodenní febrilie, zejména v nočních a večerních hodinách až 38,5 °C, váhový úbytek 10 kg/měsíc, nechutenství, noční pocení, pocit nevykonnosti, zadýchávání se po námaze. V objektivním nálezu jsme nenalezli patologie, kardiopulmonálně i tlakově byla kompenzovaná, s normálním nálezem na kůži, bez hmatných rezistencí nebo zvětšených lymfatických uzlin.

Za hospitalizace jsme provedli celé spektrum klinických a paraklinických vyšetření. V laboratoři dominovalo vysoké CRP, prokalcitonin byl ale negativní, sedimentace byla stovková,

zaznamenali jsme mikrocytární anémii, trombocytózu a pokles markerů výživy, onkomarkery byly negativní (vybrané hodnoty: Hb 103...87 g/l, GMT 1,9 µkat/l, ALP 2,8 µkat/l, celková bílkovina 63 g/l, albumin 23 g/l, CRP 158 mg/l, FW 125/135; dále vyšetřeny C3, C4, RF, latex, anti-dsDNA, ANA, ANCA, fT4, TSA – vše negativní).

Imunoelektroforéza bílkovin popsala vyšší množství volných lehkých řetězců v moči i v séru, s jejich normálním poměrem, bez přítomnosti paraproteinu. DNA diagnostika z krve na viry a houby byla negativní. Bakteriurie s pozitivním nálezem G-bakterií byla přeléčena Sulperazonem, ale bez úpravy klinického stavu a poklesu zánětlivých parametrů.

Nekomplikovanou infekci močových cest jsme nepovažovali za etiologickou příčinu stavu. Opakovaně jsme kontaktovali hematologa, který nepředpokládal hematologickou etiologii potíží, monoklonální gamapatie se jevila nepravděpodobná. Trepanobiopsie kostní dřeně neprokázala nádorovou infiltraci

plasmocelulárním myelomem ani monotypickou plasmocytózou. Vzhledem k hraničně vyšším hodnotám kalcémie, popisované symptomatologii a subjektivnímu pocitu dyspnoe jsme uvažovali o sarkoidóze. Galiový scan i hodnota ACE v séru však byly fyziologické.

V diferenciální diagnostice jsme následně pomýšleli na tuberkulózu – Mantouxova zkouška II, MTD a QuantiFERON ale byly rovněž negativní. Vyloučili jsme infekční endokarditidu opakovaně echokardiografickým vyšetřením, hemokultury byly vyšetřovány opakovaně bez průkazu patogenu.

Subjektivní pocit dyspnoe nebyl objektivizován spirometrickým ani scintigrafickým vyšetřením plic, která vykazovala normální nálezy. Přechodně jsme zachytili supraventrikulární tachykardie (TF 125´) s negativitou kardiomarkerů, negativním echokardiografickým nálezem a farmakologicky jsme tachykardii vertovali na klidný sinusový rytmus. Ani další rozsáhlé vyšetřování nepřineslo žádný pozitivní výsledek a příčina febrilií zůstávala nadále nejasná. Provedli jsme ventilačně-perfuzní scintigrafii plic, scintigrafii skeletu, galiový scan, gastroscopické a kolonoskopické vyšetření, gynekologické vyšetření, všechny s negativním nálezem. Pacientka absolvovala CT vyšetření břicha k vyloučení event. skrytého abscesu, zejména v lůžku po nefrektomované ledvině. Vyšetření vyslovilo podezření na pankreatitidu v oblasti hlavy pankreatu s reaktivními změnami v duodenu. Hodnota amylázy v séru i moči i endoskopická ultrasonografie ale byly rovněž negativní. Tenkou jehlou jsme provedli biopsii polynodózní strumy (prokázané sonograficky), ale bez adekvátního materiálu, hormony štítné žlázy byly v normě.

Pacientka po takto rozsáhlém vyšetření začala být traumatizována a negativistická. V podstatě jako jednu z posledních možností jsme provedli celotělové PET-CT vyšetření. Překvapivým nálezem byl difúzní hypermetabolismus glukózy ve stěně hrudní a břišní aorty a ve stěně tepen odstupujících z oblouku aorty a v levé společné ilické tepně. Nález tedy s nejvyšší pravděpodobností svědčil pro vaskulitidu velkých cév. Jiná ložiska hypermetabolismu glukózy, která by svědčila pro floridní zánět či viabilní neoplazii jinde ve vyšetřovaném rozsahu, nalezena nebyla.

Onemocnění jsme tedy uzavřeli jako Takayasuvu arteriitidu, kterou jsme následně potvrdili i pozitivitou antiendoteliálních protilátek a u nemocné byla zahájena léčba steroidy, která byla účinná.

■ KOMENTÁŘ KE KASUISTICE

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Protrahované febrilní stavy nejasné etiologie navzdory intenzivnímu vyšetřování patří z diagnostického hlediska mezi nejnáročnější medicínské problémy. Jsou noční můrou nejen pro lékaře, ale především pro pacienta samotného. Náročné a často opakované diagnostické intervence s negativním výsledkem a související bezmocnost lékaře vysvětlit nejen příčinu potíží, ale i formulovat prognostické závěry, často vedou k nedůvěře nemocného či jeho blízkých a k anxiózně-depresivnímu ladění.

Od doby první definice tzv. **horečky nejasné etiologie** (FUO – fever of unknown origin) učiněné Petersdorffem a Beesonem v roce 1961 (anamnéza delší než 3 týdny, opakovaně teploty > 38,3 °C, diagnóza nejasná po týdenním cíleném vyšetřování za hospitalizace) se mnohé změnilo. Jednak byla navržena nová klasifikace FUO. Ta rozlišuje její čtyři formy: 1) klasickou formu (odpovídá původní definici s výjimkou nutnosti vyšetřování nemocného za hospitalizace, připouští tři ambulantní návštěvy nebo jeden

týden invazivního a „inteligentního“ ambulantního vyšetřování), 2) nosokomiální FUO, 3) neutropenickou FUO, 4) FUO spojenou s HIV infekcí.

Dále se díky moderním diagnostickým technologiím a terapeutickým možnostem změnil charakter, resp. spektrum onemocnění, které jsou příčinou FUO. Zatímco dříve byla v našich geografických oblastech nejčastější příčinou FUO infekce, dnes jsou to především autoimunitní zánětlivá onemocnění a malignity (Schneider et al. 2005). Dle recentní holandské studie byla distribuce příčin FUO následující: 22 % systémová autoimunitní onemocnění, 16 % infekční, 7 % malignity, 4 % různé; bez diagnózy zůstalo 51 % případů (Bleeker-Rovers et al., 2007). Přibývá rovněž pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro dlouhotrvající elevaci zánětlivých markerů (CRP, FW) a kteří mohou, ale nemusí mít doprovodnou zvýšenou tělesnou teplotu. Pro tyto skupiny se v literatuře objevuje termín **zánět nejasného původu** (IUO – inflammation of unknown origin; Vanderschueren et al., 2009). Ukazuje se však, že spektrum příčin IUO a diagnostické postupy se od FUO v zásadě neliší.

Zásadní otázkou pro klinika je, jakým optimálním způsobem u těchto pacientů diagnosticky postupovat. Účelná a rychlá diagnostika nejen ušetří pacienta od protrahovaného a často invazivního vyšetřování (opakované náběry, kontrastní vyšetření, endoskopická a biotická vyšetření apod.), ale rovněž sníží i nároky na ekonomické zdroje. Účelná a rychlá diagnostika v případě FUO má však v rutinní klinické praxi svá úskalí. Ačkoli lze v literatuře nalézt mnohé algoritmy diagnostického postupu, žádný není a ani nemůže být univerzální. Dosud bylo popsáno více než 200 onemocnění, která mohou být zvažována jako příčina FUO. Nezastupitelnou úlohu v procesu diagnostiky FUO bude mít vždy inteligentní klinický úsudek, vycházející z potenciálních klinických vodítek (PDC – potentially diagnostic clue). Ta musí zahrnovat vyhodnocení řady obecných faktorů, které určují pravděpodobnost jednotlivých příčin, a tudíž umožní vytvoření individuálního diagnostického plánu. Stavebními kameny PDC jsou věk, pohlaví, geografická, sociální a pracovní anamnéza, faktory prostředí, náhynost jedince k infekcím (klasickým či oportunním) a samozřejmě detailní analýza projevů a symptomů onemocnění. V případě neobjasnění příčiny FUO (i v dnešní době až 30%) může být oprávněným postupem strategie ostražitěho vyčkávání. Důležité je však rozpoznat stavy, kdy časové prodloužení může ovlivnit osud nemocných. Anamnéza váhového úbytku, pocitu dušnosti, noční pocení a laboratorní nález vysokého CRP, FW a progredující anémie řadí popsanou kasuistiku právě do této druhé skupiny.

Ačkoli je FW zcela nespecifickým nálezem, je v případě úvodní rozvahy vyšetřením velmi cenným. Přítomnost nápadně vysoké sedimentace erytrocytů u FUO poskytuje dvě klíčové informace: 1) poukazuje na závažnou příčinu FUO, 2) je důkazem pro systémovou zánětlivou odpověď organismu. Rozložení diagnóz u nemocných s FW převyšující 100 mm/h je dle některých studií následující: 58 % má malignitu (nejčastěji lymfom, myelom nebo metastatické nádory prsu a tlustého střeva) a 25 % má infekce (typicky endokarditidu) či autoimunitní zánětlivá onemocnění typu revmatoidní artritidy nebo velkobuněčné arteriitidy. Z kasuistiky neplyne jednoznačně posloupnost provedení jednotlivých vyšetření, nicméně uvedená absence specifických klinických vodítek opravňuje k časnému zařazení kontrastního CT vyšetření plic, břicha a malé pánve do diagnostického postupu. Toto vyšetření může odhalit okultní absces (u této nemocné se nabízí

souvislost s odběrem ledviny), abdominální nebo mediastinální lymfadenopatie (u lymfomů nebo granulomatózních procesů), neoplastický proces (nádory ledviny, střeva apod.) a může diagnostikovat zánětlivá onemocnění axiálního skeletu (spinální epidurální absces, osteomyelitidy v oblasti páteře). Plicní CT vyšetření je hodnotné pro možnost detekce malých nodulárních změn (v případě např. fungálních, mykobakteriálních či nokardiových infekcí či malignit) a i při provedení běžného protokolu může zkušený radiolog vyloučit závažnější tromboembolickou nemoc, která může být příčinou FOU spojenou se zánětlivou odpovědí a intolerancí námahy.

Anamnéza, závěry fyzikálního vyšetření, negativní nález na CT a echokardiografické vyšetření společně s negativními výsledky opakovaného mikrobiologického a imunologického vyšetření umožňuje významné zúžení naší diferenciální diagnostiky. Jaká je u této nemocné pravděpodobnost infekce? Již anamnéza dosud zdravé, imunokompetentní 57leté ženy, převážně noční charakter febrilií, negativita prokalcitoninu (zejména opakovaná negativní vyšetření) činí diagnózu běžného bakteriálního či mykotického onemocnění vysoce nepravděpodobnou. Výjimkou může být ohraňovaný absces v hlubokém kompartmentu (v tomto případě se nabízí souvislost s dárcestvím ledviny před šesti měsíci), který nemusí být provázen pozitivitou prokalcitoninu. Kontrastní multidetektorové CT vyšetření by však mělo na jeho přítomnost upozornit. Jsou možné jiné infekce, které nemají vyjádřené orgánově specifické symptomy a probíhají pod obrazem FOU? V úvahu přicházejí patogeny vyvolávající syndrom protrahované mononukleózy – virus Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6), HIV a *Toxoplasma gondii* (Hurt a Tamaro, 2007). U imunokompetentních osob však tyto infekce – s výjimkou HIV – obvykle odeznívají spontánně. Absence dalších symptomů (lymfadenopatie, faryngitidy, exantém apod.) a negativita DNA diagnostiky nadále snižují pravděpodobnost těchto infekcí. Protrahované febrilní zánětlivé onemocnění s celkovým neprospíváním, hubnutím, nočním pocením může mít příčinu ve Whippleově nemoci, způsobené *Tropheryma whipplei*. Toto onemocnění však bývá provázeno dalšími symptomy, které v tomto případě nejsou vyjádřeny (polyartritidy, bolesti břicha, průjemy, změny osobnosti).

Jaká je za těchto okolností pravděpodobnost maligního či granulomatózního (např. sarkoidóza) onemocnění? Největší pozornost přitahuje zvýšená hodnota volných lehkých řetězců. Ve spojení s FOU může předznamenávat přítomnost lymfoproliferativních onemocnění (včetně smíšené kryoglobulinémie) či maligních monoklonálních gamapatií. Dostupnost CT vyšetření plic, břicha a malé pánve (z kasuistiky neplatí, zda bylo provedeno i CT vyšetření hrudníku) obecně významně snížilo procento malignit jako příčin FOU. Na druhé straně negativní nález tuto skupinu onemocnění spolehlivě nevylučuje, podobně jako testování dostupných onkomarkerů. Nicméně v kombinaci s histologickým vyšetřením kostní dřeně a koloskopii (diagnostická výtěžnost koloskopie je zejména u starších pacientů z pohledu hledání příčin FOU vyšší než gastroscopické a u žen gynekologické vyšetření) je pravděpodobnost hematologické i nehematologické malignity významně menší, než je pravděpodobnost třetí skupiny onemocnění – **autoimunitních zánětlivých chorob**.

Která z těchto onemocnění přicházejí v úvahu u pacientky s negativním opakovaným vyšetřením autoprotilátek a chudým orgánově specifickým projevům? Do diferenciální diagnostiky patří Stillova choroba dospělých, revmatoidní artritida s pozd-

ním vznikem (late-onset RA), polyarteriitis nodosa a vaskulitidy velkých tepen. Každá z těchto jednotek se může manifestovat jako FOU s hubnutím, nočním pocením, vysokou sedimentací a anémií chronických chorob. Stillova choroba dospělých může být značným diagnostickým oříškem a je diagnózou per exclusionem. Jsou však pro ni typické další symptomy, které v komentované kasuistice chybějí, včetně artralgií, exantému typicky lososové barvy, hepatosplenomegalie s elevací aminotransferáz, leukocytózy s posunem doleva a nápadně vysoké hodnoty ferritinu (v kasuistice neuvedeny) (Chvojka et al., 2009). Late-onset RA se může v úvodu manifestovat jako FOU bez postižení kloubů. Rovněž negativita revmatoidního faktoru nevylučuje toto onemocnění (u 30 % pacientů). Typický je náhlý začátek onemocnění, obvykle ve věku nad 60 let. Diagnostickým vodítkem zde může být přítomnost protilátek proti cyklickému citrulinovému peptidu. Věk, ženské pohlaví a charakter potíží však směřují k nejpravděpodobnější diagnóze ze skupiny autoimunitních zánětlivých chorob – vaskulitidě postihující velké tepny. Mezi ně patří především obrovskobuněčná (temporální) arteriitida, Takayasuova arteriitida a široká skupina aortitid. Ačkoli věk a vysoká sedimentace připouštějí diagnózu temporální arteriitidy, nepřítomnost bolestí hlavy, čelistních klaudikací, poruch vizu či doprovodné revmatické polymyalgie pravděpodobnost této diagnózy snižují (ale nevylučují, podobně jako nepřítomnost fyzikálního nálezu v oblasti temporální arterie!). Na druhou stranu udávané dechové potíže mohou až v 10 % provázet tuto nemoc. Jednou z jejích příčin jsou peribronchiální a intersticiální granulomy. Takayasuova arteriitida je chronická vaskulitida postihující primárně aortu a její primární větve. Zánět může postihnout jen lokalizovanou část hrudní či břišní aorty nebo celý její průběh. Zánětlivý proces vede ke ztluštění stěny postižené tepny s jejím následným zúžením, okluzí nebo dilatací. Velmi důležitým vodítkem k její diagnóze je precizní fyzikální vyšetření tepen, především aortálního oblouku. Přítomnost šelestu (subklaviální tepny, břišní aorta) a zejména tlaková a pulsová diference na obou pažích je v kontextu teplot, hubnutí, anémie a vysoké sedimentace u ženy vysoce sugestivním diagnostickým vodítkem (odtud synonymum bezpulsová nemoc). Onemocnění se však může manifestovat v časně fázi (tzv. pre-bezpulsové systémové stadium) pouze jako FOU, tj. bez doprovodných vaskulárních symptomů (Uthmann et al., 1999). Pokud autoři prováděli CT vyšetření i v rozsahu hrudníku, byla by zajímavá jeho reevaluace s cíleným dotazem na cévní změny, odpovídající jejich distribuci při PET-CT. Klinicky zůstává nevysvětlena příčina dušnosti nemocné. Pomineme-li jako kofaktor anémii, nabízí se přímá souvislost s vaskulitidou. Až 50 % nemocných má postižení plicních tepen, které může být příčinou plicní hypertenze, a tudíž dušnosti (echokardiografický nález plicní hypertenze?). Nejčastějším CT nálezem je parenchymový mozaicismus (u 40–50 % postižených), způsobený postižením periferních arterií s plexogenní arteriopatií. Dalším nálezem mohou být nodulární infiltráty způsobené extravaskulární granulomatózou či intersticiální postižením. Jinou příčinou dušnosti může být srdeční selhávání při dilataci aorty s následnou aortální insuficiencí. Vyšetření antiendoteliálních protilátek dokresluje diagnózu, ale není pro ni specifické a diagnostická hodnota tohoto vyšetření zůstává nejistá. Kasuistika poukazuje nejen na složitost a úskalí diagnostiky FOU, ale rovněž demonstruje potenciál nových zobrazovacích metod, v tomto případě PET-CT. Sami jsme recentně na sérii pacientů s FOU demonstrovali výtěžnost tohoto vyšetření, včetně diagnostiky vaskulitid velkých tepen (Ferda et al., 2010). Domníváme se, že by

toto vyšetření nemělo stát až na konci pomyslného diagnostického řetězce, a to zejména u stavů, kdy nepřítomnost jasných klinických vodítek je spojena s negativními laboratorními (mikrobiologickými, imunologickými) nálezy, negativním CT vyšetřením hrudníku, břicha, malé pánve a popř. kolposkopickým nálezem. V přísně individuálních případech je na místě zvážit nahrazení klasického CT vyšetření primárním vyšetřením PET-CT.

Klíčové body

- Mění se spektrum onemocnění, které jsou příčinou FUO. Dominují autoimunitní zánětlivá onemocnění a malignity
- Nezastupitelnou úlohu v procesu diagnostiky mají potenciální klinická vodítka
- Je zásadní rozpoznat stavy, kdy není prostor pro „watchful waiting“
- Kombinace absence specifických klinických vodítek, výrazné systémové zánětlivé odpovědi a negativity výsledků standardních zobrazovacích a laboratorních vyšetření nutí k vyloučení vaskulitidy velkých tepen jako příčiny FUO

- V těchto individuálních případech včas zvážit zařazení PET-CT do diagnostického procesu
- Takayasuova arteriitida se může manifestovat jako FUO

Literatura

- Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009;39:81–87.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26–38.
- Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, et al. Fever of unknown origin: a value of (18) F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol* 2010;73:518–525.
- Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;120:911.e1–8.
- Chvojka J, Kroužek A, Radej J, et al. 24letý muž s horečkami, multiorgánovou dysfunkcí a rychle progredujícím ARDS. *Vnitř Lék* 2009;55:991–994.
- Schneider T, Loddenkemper C, Rudwaleit M, et al. [Fever of unknown origin in the 21st century: infectious diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2708–2712.
- Vanderschueren S, Del Biondo E. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009;20:415–418.
- Uthman IW, Bizri AR, Hajj Ali RA, et al. Takayasu's arteritis presenting as fever of unknown origin: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:280–285.

V Postgraduální nefrologii nově publikujeme kasuistiky komentované předními odborníky.

Kasuistiku můžete napsat i Vy!

Podrobnosti v editorialech v minulém čísle.