

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VIII Číslo 2

Duben 2010

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

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

### Členové:

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

**Prof. MUDr. Sylvie Dušilová Sulková, DrSc.**  
Klinika gerontologická a metabolická FN, Hradec Králové

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

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

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

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

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

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Süddeutscher Verlag**

### Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

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

### Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 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

- *Protilátkami zprostředkovaná rejekce: „update 2010“..... 18*
- *Nové biomarkery a akutní poškození ledvin: nastal čas  
pro jejich klinické využití? ..... 20*
- *Akutní poškození ledvin je spojeno se zvýšenou mortalitou i u pacientů  
s méně závažnou pneumonií..... 21*
- *Makrofágy mají rozhodující roli v regulaci krevního tlaku  
při vysokém příjmu soli v dietě ..... 22*
- *Paricalcitol snižuje u pacientů s chronickou renální insuficiencí proteinurii  
a mohl by mít renoprotektivní účinky ..... 23*
- *Může být mykofenolát mofetil účinný v léčbě IgA nefropatie? ..... 24*
- *Akutní renální selhání u mnohočetného myelomu  
– jaká je prognóza nemocných? ..... 25*
- *Lepší ochrana reziduální renální funkce u nemocných na peritoneální dialýze  
léčených nízkobílkovinnou dietou doplněnou ketoanalogy  
esenciálních aminokyselin..... 27*



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



  
Česká  
Transplantační  
Společnost  
www.transplant.cz

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

**P**rotilátkami zprostředkovaná rejekce (humorální rejekce, anglická zkratka ABMR) představuje jednu z největších výzev současné transplantální medicíny. Zpočátku se jenom tušilo, že protilátky proti HLA antigenům dárce mohou být patogenní, později Feucht upozornil na možnost průkazu štepňého produktu komplementu C4d v peritubulárních kapilárách po navázání protilátek příjemce na endotel peritubulárních kapilár štěpu (Feucht et al., 1993). Do Banffské klasifikace pak byla humorální rejekce zapracována podstatně později, v roce 2003 (Racusen et al., 2003), a v každé další aktualizaci tohoto systému hodnocení rejekčních nálezů se protilátkami zprostředkované rejekci přikládá větší a větší význam. To proto, že se ukazuje, že za příčinou pozdních ztrát štěpů stojí především tento typ rejekce.

Fenotypy humorální rejekce ovlivňují dlouhodobou funkci transplantované ledviny. Humorální rejekce se někdy projevuje velmi subtilně, někdy zase explozivně, kdy neadekvátně léčená vede k rychlému zhroucení funkce transplantované ledviny. V principu existují dvě varianty této rejekce: u nemocných v imunologickém riziku vzniká humorální rejekce časně a u nemocných lze většinou detekovat dárcovsky specifické protilátky (cross-match); později se většinou projevuje méně agresivně a opět se dají prokázat dárcovsky specifické protilátky, většinou proti HLA antigenům II. třídy. Mluvíme proto o *akutní humorální rejekci*, která se vyskytuje velmi brzy po transplantaci (nejčastěji během prvních tří týdnů) a o *chronické humorální rejekci*, která má mnoho tváří a může vzniknout prakticky kdykoli po transplantaci.

Diagnostická kritéria pro humorální rejekci se v poslední době mění a upřesňují, pozitivita barvení C4d přitom představuje jen tzv. vrchol ledovce. U většiny případů pozdního zhoršení funkce transplantované ledviny se v případě provedení biopsie zjistí humorální rejekce. Navíc se v mnoha případech diagnóza humorální rejekce mine, protože bioptický nález je C4d-negativní (Einecke et al., 2009), ale na druhou stranu je u selhávajících štěpů zachycena transplantální glomerulopatie (El Zoghby, 2009). Je možné, že v řadě případů C4d-negativní humorální rejekce je u nemocného mylně diagnostikována toxicita inhibitorů kalcineurinu.

Cílem tohoto krátkého přehledu je ukázat na vývoj poznatků o humorální rejekci především během posledního roku. Její intenzivní výzkum se soustředí na experimentální (zvířecí) modely, HLA protilátky, histopatologii a molekulární změny v biopsiích a rovněž se zkoumá odpověď na terapii.

## Experimentální modely

Humorální rejekci je obtížné navodit v experimentálních modelech. Pouze u primátů to lze snadno provést (Smith et al., 2006), většinou se ale vyskytuje současně i T-buňkami zprostředkovaná rejekce. Je to stejná situace jako u lidí, ale pro identifikaci rizikových faktorů a studium molekulárních fenotypů představuje zásadní problém. U laboratorních potkanů někteří autoři znovu oživilí model F334/LEW. Uvedené dva kmeny se liší jen v minoritních antigenech a bez imunosuprese je dárcovská ledvina kmene F334 u příjemce kmene Lewis vystavena chronickým změnám, které nejvíce připomínají fokálně-segmentální glomerulosklerózu (FSGS). Tento model proto většina ostatních autorů nepovažuje za ideální pro studium rejekčních změn.

## Fenotypy anti-HLA protilátek

Vztah mezi přítomností anti-HLA protilátek a následným selháním štěpu je dobře znám (Terasaki, 2003; Terasaki et al., 2004). Na druhou stranu, mnoho nemocných s dárcovsky specifickými protilátkami nemá dysfunkci štěpu (Bartel, Regele et al., 2008), a proto je potřeba definovat ty protilátky, které způsobí poškození. Soudí se, že množství protilátek je spojeno s jejich patogenitou (Issa et al., 2008). Jednou z možností, jak vysvětlit škodlivý vliv protilátek, je jejich schopnost aktivovat komplement (Bartel, Wahrman et al., 2008).

## Non-HLA protilátky

Již delší dobu je známo, že časně i pozdní poškození štěpů může být zprostředkováno také protilátkami proti jiným antigenům, než je HLA. Tyto protilátky mohou vázat a aktivovat komplement, a stejně tak jej aktivovat nemusí. Mohou být ve své podstatě autoprotilátkami, ale i alloprotilátkami. Antigeny pro non-HLA protilátky jsou minoritní histokompatibilní antigeny, vaskulární receptory, adhezivní molekuly a intermediární filamenta. Známé jsou především protilátky proti receptoru typu 1 pro angiotensin II (Dragun, 2008).

## Histologické fenotypy

Význam fokální positivity C4d oproti difuznímu barvení je nejasný. Pozitivita C4d barvení v protokolárních biopsiích je jenom 2% (Mengel, 2005) a je otázkou, co vlastně pozitivní barvení při normální funkci štěpu krátce po transplantaci vlastně znamená. Loupy a spol. (2009) zjistili, že u senzitivizovaných příjemců v protokolárních biopsiích jsou přítomny známky humorální rejekce a že tito nemocní mají riziko progresu. Je zajímavé, že biopsie štěpů u AB0-inkompatibilních transplantací mají téměř vždy pozitivní nález C4d a přitom mají výbornou funkci i dlouhodobý osud. Pokud jsou ale u těchto nemocných přítomny dárcovsky specifické protilátky, může se vyvinout humorální rejekce (Toki et al., 2009).

Klíčovým nálezem v patologii humorální rejekce je kapilaritida (Gibson et al., 2008), která je spojena s glomerulitidou a přítomností protilátek proti HLA antigenům dárce. Je pravděpodobné, že kapilaritida je spojena s rozdělením bazální membrány peritubulárních kapilár, což je obraz pozdní humorální rejekce (Aita et al., 2007). Hlavním znakem pozdní progresivní humorální rejekce je transplantální glomerulopatie, která se rozpozná pomocí dvojitého konturu bazální membrány glomerulů a klinicky se projeví proteinurií (Cosio et al., 2008). Většina případů transplantální glomerulopatie má znaky humorální rejekce, ale malá část je nemá, a je proto otázkou, zda je to kvůli jiným mechanismům, nebo kvůli jiným stádiím humorální rejekce (Sis et al., 2007; Gloor et al., 2008).

## Molekulární fenotypy humorální rejekce

Humorální rejekce vykazuje odlišný profil transkriptomů od T-buňkami zprostředkované rejekce. Současně má ale i některé společné rysy. Jedním z nich je silná exprese interferonu  $\gamma$  uvolněného pravděpodobně z NK-buněk (Mueller et al., 2007; Reeve et al., 2009). Homs a spol. (2009) také prokázali zvýšenou expresi interferonu v biopsiích s transplantální glomerulopatií, kde jsou často nalézány zvýšené přepisy genů se vztahem k endotelu, a to i v případech, kdy je C4d negativní (Sis et al., 2009). My jsme prokázali, že nemocní s časnou humorální rejekcí, kteří mají nízkou

expresi genu pro CD20 (znak B-lymfocytů), růstový faktor TGFβ nebo chemokin RANTES, mají horší přežití štěpů a že u těchto nemocných také častěji použita terapie selhává. Potvrdili jsme také rozdíly v expresních profilech mezi akutními rejekcemi zprostředkovanými protilátkami a T- buňkami (Viklický et al., 2010).

### Léčba protilátkami zprostředkované rejekce

Humorální rejekce je komplexním onemocněním s různými fenotypy, a proto je jasné, že i naše nedávné poznatky o účinné léčbě nejsou dokonalé a výsledky této léčby nejsou uspokojivé. V principu se používají plazmaferézy, intravenózní imunoglobuliny, rituximab, splenektomie a experimentální postupy, které zahrnují bortezomib a eculizumab.

Vysoké dávky IVIG podané samostatně nejsou dostatečně účinné, stejně tak jako plazmaferéza sama o sobě. Výhodnější je kombinace plazmaferéz, IVIG a rituximabu (Slatinská et al., 2009; Lefaucheur et al., 2009). Podání IVIG senzitizedovaným nemocným zlepšuje výsledky transplantací včetně snížení titru anti-HLA protilátek (Anglicheau, 2007). Plazmaferéza se ale zdá být účinnější než samotné podání IVIG u nemocných čekajících na dialýze na transplantaci ledviny (Stegall et al., 2006). Splenektomie se používá jen v případech rezistentní těžké humorální rejekce spolu s kombinací PP/IVIG (Locke et al., 2007).

Inhibitor komplementu C5 eculizumab (Locke et al., 2009) byl s úspěchem použit zatím v ojedinělých případech a bylo zjištěno, že snižuje depozice komplexu C5b-C9 (MAC). Dosud byla publikována jenom jedna práce, ostatní ukazují na jeho možné využití při recidivě hemolyticko-uremického syndromu (HUS) po transplantaci ledviny. Jedním z mnoha problémů spojených s jeho léčbou je vysoká cena. V současnosti probíhá jen jedna studie v Mayo University u nemocných s pozitivním cross-match před transplantací od žijícího dárce (clinicaltrials.gov).

Inhibitor proteasomů bortezomib byl vyzkoušen u nemocných bez rizika rejekce anebo jako záchranná léčba. Bortezomib likviduje některé plazmatické buňky (Perry et al., 2009), ale není vůbec jasné, jak je v této indikaci bezpečný a účinný. Zatím byly publikovány práce jen ze dvou pracovišť, z nichž jedním je indické centrum (Trivii et al., 2009). Práce Everlyho a dalších (Everly et al., 2008; Walsh et al., 2010) ukazují na dobrou bezpečnost a účinnost, nicméně zkušenosti s touto léčbou u nemocných s mnohočetným myelomem svědčí o časté neurotoxicitě.

### Závěr

Protilátkami zprostředkovaná rejekce představuje téma, na které se soustřeďuje pozornost výzkumníků a klinických pracovníků již celou dekádu. Její časná akutní forma je relativně vzácná a neléčená vede k rychlému zhroucení funkce štěpu. Léčebná strategie je ale již známá a ve většině případů je úspěšná. Chronická forma naopak vede k pomalému zhoršování funkce u většiny nemocných kdykoli po transplantaci, ale existují různé fenotypy s odlišnou klinickou manifestací i prognózou. Bližší poznání histologických a molekulárních fenotypů této rejekce v budoucnu umožní lépe definovat účinnou terapii. Centra, která chtějí úspěšně léčit tento typ rejekce, musejí mít k dispozici celou paletu nových diagnostických testů (především klasifikaci protilátek), protože z běžné histologie nelze diagnózu vůbec uzavřít.

### Literatura

Aita K, Yamaguchi Y, Horita S, et al. Thickening of the peritubular capillary basement membrane is a useful diagnostic marker of chronic rejection in renal allografts. *Am J Transplant* 2007;7:923–929.

Anglicheau D, Loupy A, Suberbielle C, et al. Posttransplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk: a pilot study. *Am J Transplant* 2007;7:1185–1192.

Bartel G, Regele H, Wahrmann M, et al. Posttransplant HLA alloreactivity in stable kidney transplant recipients-incidences and impact on long-term allograft outcomes. *Am J Transplant* 2008;8:2652–2660.

Bartel G, Wahrmann M, Exner M, et al. In vitro detection of C4d-fixing HLA alloantibodies: associations with capillary C4d deposition in kidney allografts. *Am J Transplant* 2008;8:41–49.

Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2008;8:492–496.

Dragun D. Humoral responses directed against non-human leukocyte antigens in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2008;86:1019–1025.

Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009;9:2520–2531.

El Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527–535.

Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754–1761.

Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993;43:1333–1348.

Gibson IW, Gwinner W, Brocker V, et al. Peritubular capillaritis in renal allografts: prevalence, scoring system, reproducibility and clinicopathological correlates. *Am J Transplant* 2008;8:819–825.

Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008;8:1367–1373.

Homs S, Mansour H, Desvaux D, et al. Predominant Th1 and cytotoxic phenotype in biopsies from renal transplant recipients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2009;9:1230–1236.

Issa N, Cosio FG, Gloor JM, et al. Transplant glomerulopathy: risk and prognosis related to anti-human leukocyte antigen class II antibody levels. *Transplant* 2008;86:681–685.

Lefaucheur C, Nocchi D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIG/anti-CD20 versus high-dose IVIG in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:1099–1107.

Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:231–235.

Locke JE, Zachary AA, Haas M, et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. *Am J Transplant* 2007;7:842–846.

Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2009;9:2561–2570.

Melcher ML, Olson JL, Baxter-Lowe LA, et al. Antibody-mediated rejection of a pancreas allograft. *Am J Transplant* 2006;6:423–428.

Mengel M, Bogers J, Bosmans JL, et al. Incidence of C4d stain in protocol biopsies from renal allografts: results from a multicenter trial. *Am J Transplant* 2005;5:1050–1056.

Mueller TF, Einecke G, Reeve J, et al. Microarray analysis of rejection in human kidney transplants using pathogenesis-based transcript sets. *Am J Transplant* 2007;7:2712–2722.

Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant* 2009;9:201–209.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

Reeve J, Einecke G, Mengel M, et al. Diagnosing rejection in renal transplants: A comparison of molecular- and histopathology-based approaches. *Am J Transplant* 2009;9:1802–1810.

Rodriguez ER, Skojec DV, Tan CD, et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation products c4d and c3d as markers. *Am J Transplant* 2005;5:2778–2785.

Sis B, Campbell PM, Mueller T, et al. Transplant glomerulopathy, late antibody-mediated rejection and the ABCD tetrad in kidney allograft biopsies for cause. *Am J Transplant* 2007;7:1743–1752.

Sis B, Jhangri G, Bunnag S, et al. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009;9:2312–2323.

Slatinská J, Honsová E, Bürgelová M, Slavčev A, Viklický O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009;13:108–112.

Smith RN, Kawai T, Boskovic S, et al. Chronic antibody mediated rejection of renal allografts: pathological, serological and immunologic features in nonhuman primates. *Am J Transplant* 2006;6:1790–1798.

Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346–351.

Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:665–673.

Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004;4:438–443.

Toki D, Ishida H, Setoguchi K, et al. Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. *Am J Transplant* 2009;9:567–577.

Trivii HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009;87:1555.

Viklický O, Hřibová P, Volk HD, et al. Molecular phenotypes of acute rejection predict kidney graft prognosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:173–180.

Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated allograft rejection. *Transplantation* 2010;89:277–284.

## Nové biomarkery a akutní poškození ledvin: nastal čas pro jejich klinické využití?

Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccini P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36:444–451.

**M**onitorace sérové koncentrace kreatininu zůstává společně se sledováním hodinové diurézy tradičním ukazatelem funkce ledvin u kriticky nemocných a současně hlavním kritériem pro diagnózu akutního poškození ledvin (AKI). Hodnota sérového kreatininu je však ovlivněna řadou non-renálních faktorů, například věkem, pohlavím, svalovou hmotou a svalovým metabolismem, stavem hydratace, příjmem bílkovin či medikací. Dalším podstatným problémem je skutečnost, že sérová koncentrace kreatininu odráží stav renálních funkcí až po dosažení ustáleného stavu, tedy s dvou- až třídenním zpožděním. Toto zpoždění brání časně detekci AKI. Jednou z priorit současného výzkumu v akutní nefrologii je proto vývoj nových biomarkerů časněho poškození ledvin. Nedávno bylo identifikováno několik proteinů, např. cystatin C, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), N-acetyl- $\beta$ -D-glukosaminidáza (NAG), KIM-1 (kidney injury molekule 1), interleukin 18 (IL-18), FABP (fatty acid binding protein), do nichž jsou vkládány naděje, že by se mohly stát rutinně používanými citlivými ukazateli funkčního nebo strukturálního poškození ledvin (Sonni et al., 2009). K nejslibnějším biomarkerům akutního poškození ledvin patří NGAL, na který je soustředěna největší výzkumná (dosud 21 klinických studií) i komerční pozornost. V literatuře dosud chyběla studie, která by přínos měření plazmatických koncentrací NGAL hodnotila u heterogenní (neselektované) populace kriticky nemocných. Tuto mezeru se snažila zacelit studie italských autorů, kteří prospektivně sledovali plazmatické koncentrace NGAL u 307 konsekutivních dospělých kriticky nemocných, přijatých na multidisciplinární jednotku intenzivní péče (JIP). Primárním cílem bylo vyhodnotit diagnostickou přesnost NGAL k časně detekci AKI a k predikci potřeby náhrady funkce ledvin. Krevní vzorky ke stanovení NGAL (komerčním kitem Triage® NGAL Test Biotite Inc, San Diego, CA) byly odebírány denně po dobu čtyř dnů ode dne přijetí na JIP. Populace pacientů byla sledována po dobu sedmi měsíců. Akutní poškození ledvin bylo definováno dle kritérií RIFLE, které bylo klasifikováno denně. Ze sledované populace mělo 44 % pacientů diagnostikováno AKI během pobytu na JIP. Z těchto nemocných polovina splňovala kritéria pro diagnózu sepse a 68 % mělo AKI již v době prvního stanovení NGAL. Plazmatické koncentrace NGAL byly signifikantně vyšší ve srovnání se zdravými kontrolními jedinci u všech kriticky nemocných, bez ohledu na přítomnost nebo absenci AKI (medián 117 ng/ml vs. 61,2 ng/ml). NGAL byl shledán dobrým diagnostickým ukazatelem pro rozvoj AKI během následujících 48 hodin (plocha pod ROC křivkou [AuROC] 0,78; 95% IS 0,65–0,90; prahová hodnota 150 ng/ml měla senzitivitu 73 % a specifitu 81 %) a pro predikci potřeby náhrady funkce ledvin (AuROC 0,82; 95% IS 0,70–0,95). Koncentrace NGAL korelovaly se závažností akutního poškození ledvin a kritického stavu. Dle autorů umožňuje stanovení plazmatického NGAL diagnostikovat AKI o 48 hodin dříve, než dovolují současná diagnostická kritéria pro akutní poškození ledvin.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Zavedení nových preventivních a terapeutických postupů v léčbě AKI je podmíněno jeho časnou diagnostikou. Proto nefrologové a intenzivisté usilovně hledají nové biomarkery signalizující renální trauma dříve, než dojde ke snížení glomerulární filtrace s následným vzestupem sérové koncentrace kreatininu. NGAL je 25 kDa protein kovalentně vázaný na gelatinázu lidských neutrofilů. V nízké koncentraci se nachází v řadě lidských tkání, ale v ledvině je po akutním poškození velmi časně jedním z nejvíce exprimovaných proteinů (Devarajan, 2008). Ačkoli výsledky komentované studie konvenují s výsledky nedávné metaanalýzy (Haase et al., 2009), je nutné diagnostický a prognostický přínos nových biomarkerů AKI u kriticky nemocných zasadit do kontextu klinické praxe.

1. V mnoha studiích, komentovanou studii nevyjímaje, bylo u řady pacientů diagnostikováno AKI již v době přijetí na JIP (60–70 %), a sebelepší biomarker nemůže tudíž sloužit jako skutečný varovný signál nastupujícího poškození ledvin.
2. Přesto, že NGAL koreluje s tíží AKI a je prediktorem jeho progresu, neumožňuje znalost jeho hodnot zásadním způsobem změnit současnou léčebnou strategii, která by zvrátila nepříznivý vývoj AKI. Neexistuje specifická farmakologická léčba AKI a vyvarování se nefrotoxickým inzultům musí být rutinním postupem u každého kriticky nemocného i bez znalosti hodnot NGAL.
3. Skutečnost, že všichni pacienti v komentované studii (s i bez AKI) měli významně vyšší koncentrace NGAL, připouští možnost, že nejde o specifický marker poškození ledvin, ale o obecný ukazatel zánětlivé odpovědi (infekční či neinfekční). Vysoké hodnoty jsou totiž rovněž zjišťovány u pacientů v sepsi (50% zastoupení v komentované studii) a u některých nemocných s nádorovým onemocněním (Bagshaw et al., 2010; Moniaux et al., 2008; Xu et al., 2000).
4. V literatuře existuje značná variabilita koncentrací NGAL a chybí definice pro hraniční hodnoty u jednotlivých typů AKI, které by měly silnou negativní prediktivní hodnotu. Intenzivní snaha nalézt „renální troponin“, tj. marker, který analogicky k přínosu stanovení troponinu u akutních koronárních syndromů umožní časnou detekci a kauzální léčbu, tak u AKI naráží na řadu překážek. Je velmi pravděpodobné, že žádný z dosud testovaných biomarkerů nenaplní všechna kritéria na ně kladená, tj. časně detekovat AKI, umožnit rozlišení pre-renálních stavů od strukturálního poškození ledvin (či dokonce identifikovat poškozenou část nefronu), být renálně specifický i za přítomnosti dalšího (více) orgánového poškození a mít schopnost předpovědět vývoj onemocnění (potřeba náhrady funkce ledvin, zotavení z AKI apod.). Lze se domnívat, že pouze soubor vhodných ukazatelů může v budoucnu naplnit tato náročná kritéria. Jejich využití je v současné době bezpochyby přínosem pro klinický i experimentální výzkum, k prosazení do rutinní praxe však stávající úroveň poznání zatím nedává klinickým pracovníkům dostatečně silný mandát.

## Literatura

- Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452–461.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3737–3743.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al.; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and

prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012–1024.

Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2008;98:1540–1547.

Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28:165–174.

Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:298–307.

## Akutní poškození ledvin je spojeno se zvýšenou mortalitou i u pacientů s méně závažnou pneumonií

Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, Angus DC, Kellum JA; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010;77:527–535.

**I**nfekce patří mezi nejčastější příčiny akutního poškození ledvin (AKI) vzniklého za hospitalizace. Komunitní pneumonie je jednou z nejčastějších příčin smrti (osmá nejčastější příčina v USA). Je rovněž velmi častou příjmovou diagnózou do nemocnic (6 % všech hospitalizací u pacientů starších než 65 let) (Fry et al., 2006). Většina těchto nemocných je léčena v podmínkách standardních oddělení. Není známo, kolik pacientů má méně závažný průběh komunitní pneumonie komplikovaný rozvojem AKI a jaký je osud těchto nemocných. Pokud by se prokázalo, že i méně těžké formy komunitní pneumonie komplikované rozvojem (byť mírného a přechodného) AKI představují významně vyšší riziko úmrtí, potom opatření směřující k časnému rozpoznání a léčbě mohou zlepšit přežívání, zkrátit dobu hospitalizace a snížit náklady na léčbu. Cílem autorů komentované studie bylo vyhodnocení epidemiologie, jednoleté mortality a imunitní odpovědi u pacientů s AKI hospitalizovaných primárně pro diagnózu komunitní pneumonie.

Do multicentrické, observační, kohortové studie v rámci projektu GenIMS (Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis) bylo zařazeno 1 836 pacientů přijatých do 28 nemocnic USA pro diagnózu komunitní pneumonie. Akutní poškození ledvin bylo definováno a klasifikováno dle kritérií RIFLE, založených na nejhorší hodnotě sérového kreatininu nebo diurézy kdykoli v průběhu hospitalizace. U pacientů, u nichž hodnota kreatininu nebyla známa před hospitalizací a chronické onemocnění ledvin nebylo (anamnesticky) přítomné, byla premorbidní koncentrace kreatininu stanovena dle MDRD. Jako výchozí koncentrace pak byla zvolena nižší hodnota kreatininu stanovená buď dle MDRD, nebo na základě jeho vstupní hodnoty. Vyřazeni byli nemocní vyžadující chronickou náhradu funkce ledvin. Autoři sledovali tři základní cíle: 1) rizikové faktory pro rozvoj AKI u pacientů s komunitní pneumonií; 2) jejich mortalitu za období jednoho roku; 3) jejich systémovou imunitní, koagulační a fibrinolytickou odpověď. Akutní poškození ledvin se vyvinulo celkem u 34 % pacientů přijatých do nemocnice s komunitní pneumonií a postihlo 16–25 % pacientů (dle definice podskupin) s méně závažnými formami komunitní pneumonie. Pacienti s AKI byli starší (průměrný věk 73,4 vs. 65,2), častěji bělošského původu, měli více preexistujících komorbidit (průměrný Charlson Comorbidity Index 2,1 vs. 1,7) a měli těžší formy komunitní pneumonie (Pneumonia Severity Index) vyžadující častější překlad na jednotku intenzivní péče (39 % vs. 4 %). Pacienti, jejichž stav se komplikoval rozvojem AKI, vyžado-

vali delší dobu hospitalizace (8 vs. 5 dní). Přítomnost AKI byla v každém sledovaném časovém bodě spojena s vyšším rizikem smrti ve srovnání s pacienty bez AKI (11 % vs. 1,3 % v době propuštění z nemocnice, 24 % vs. 9 % v 90 dnech a 36,3 % vs. 20,1 % v jednom roce). Jednoroční mortalita byla vyšší i u pacientů, kteří nevyžadovali překlad na JIP (adjusted hazard ratio 1,29;  $p = 0,023$ ). Pacienti s AKI, dokonce i ti bez doprovodných známek sepse, měli významně vyšší koncentrace interleukinu 6, faktoru  $\alpha$  nekrotizujícího tumor a D-dimerů. Autoři uzavírají, že AKI je častou komplikací u nemocných s komunitní pneumonií, spojenou s vyšší imunitní odpovědí a rizikem úmrtí.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Sepsa je u kriticky nemocných hlavní příčinou akutního poškození ledvin. Systémové zánětlivé odpovědi je přisuzována jedna z hlavních úloh v patogenezi AKI při sepsi. Z tohoto pohledu nepřekvapuje, že stav více než jedné třetiny nemocných s komunitní pneumonií se ve studii zkomplikoval rozvojem AKI a že vyšší riziko měli pacienti s těžším průběhem komunitní pneumonie. Význam komentované studie však spočívá ve zjištění, že 1) téměř u každého čtvrtého pacienta s předpokladem nekomplikovaného průběhu komunitní pneumonie se vyvine AKI; 2) tyto nemocní mají významně vyšší riziko smrti, které přetrvává po propuštění z nemocnice, a to i u pacientů s lehkými formami AKI (kategorie Risk dle RIFLE); 3) jejich imunitní a koagulační odpověď je výraznější ve srovnání s pacienty, u nichž k rozvoji AKI nedojde navzdory stejné klinické závažnosti komunitní pneumonie.

Poznatek o rozdílné imunitní odpovědi pozorované i u pacientů s AKI bez známek sepse může znamenat další posun při odhalování patogeneze AKI v sepsi. Observační charakter studie pochopitelně neumožňuje vysvětlit, zda odlišná imunitní odpověď byla v příčinném vztahu k rozvoji AKI, zdali vznikla jako následek AKI, či zda se uplatňují obě varianty (tj. bidirekcionální vztah). Podobně nelze ze studie očekávat odpověď na otázku, jaké mechanismy stojí za vyšším rizikem úmrtí, které přetrvávalo dlouhodobě po odeznění pneumonie a akutního poškození ledvin. Jak uvádí doprovodný editorial, hlavním omezením studie je neznalost skutečné koncentrace kreatininu před přijetím do nemocnice u většiny pacientů (u 1 745 z 1 836 nemocných byla hodnota kreatininu odvozena dle MDRD) a pouze anamnestické vyhledávání chronického onemocnění ledvin (Muntner a Warnock, 2010). Studie tak mohla nadhodnotit incidenci AKI, pokud by skutečná prevalence chronického onemocnění ledvin byla vyšší než udávaná (63 % nemocných splnilo kritéria AKI již v den přijetí). Autoři do analýzy rovněž nezahrnuli další proměnné, které mohou sledované cíle významně ovlivnit, především tekutinovou bilanci, adekvátnost úvodní antibiotické léčby a další souběžné intervence. Přes tyto limity jde o první studii, která se zabývala problematikou AKI na standardních odděleních a která zkoumala souvislosti mezi pneumonií, AKI, mortalitou a imunitní odpovědí. Prokázáním vztahu mezi AKI a mortalitou u této populace pacientů v klinické praxi velmi často zastoupené autoři dokumentují zřetelnou potřebu věnovat náležitou pozornost dané problematice a vývoji preventivních a léčebných opatření.

### Literatura

Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988–2002. *JAMA* 2005;294:2712–2719.

Muntner P, Warnock DG. Acute kidney injury in sepsis: questions answered, but others remain. *Kidney Int* 2010;77:485–487.

## Makrofágy mají rozhodující roli v regulaci krevního tlaku při vysokém příjmu soli v dietě

Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2010;55:755–761.

**Z**výšený příjem soli v dietě vede dle tradiční teorie uváděné ve většině učebnic fyziologie k expanzi extracelulárního objemu a přechodnému vzestupu krevního tlaku, který stimuluje zvýšené vylučování sodíku ledvinou s následnou normalizací extracelulárního objemu i krevního tlaku. U laboratorních zvířat nebo lidí s normálně fungujícími ledvinami tedy zvýšený příjem soli v dietě k trvalé hypertenzi nevede a vývoj hypertenze u laboratorních zvířat senzitivních k příjmu soli (např. Dahlových potkanů senzitivních k příjmu soli) je obvykle vysvětlován poruchou funkce ledvin. Tradiční teorie také předpokládají, že retence sodíku v organismu je izoosmotická a že retinovaný sodík je volně směnitelný mezi extravaskulární (intersticiální) a intravaskulární tekutinou. Skupina Jense Titze z Erlangenu prokázala již ve svých předchozích pracích (Titze et al., 2003; Machnik et al., 2009), že retinovaný sodík se váže hyperosmoticky (ve vyšších koncentracích než v plazmě) v kůži a také prokázala, že pro návrat sodíku retinovaného v kůži do cirkulace a jeho následnou renální eliminaci je rozhodující aktivace intersticiálních makrofágů prostřednictvím aktivace proteinu TonEBP (tonicity-responsive enhancer binding protein – vazebný protein usnadňující transkripci ve vztahu k zvýšenému osmotickému tlaku). Aktivované makrofágy zvyšují pod vlivem TonEBP transkripci vaskulárního endotelového růstového faktoru C (VEGF-C), který stimuluje hyperplazii lymfatického cévního řečiště.

Navození deplece makrofágů nebo inhibice VEGF-C podáním solubilního VEGF receptoru 2 nebo 3 vedly u krys kmene Sprague-Dawley, kteří dostávali dietu obsahující 8 % soli, k vývoji na soli závislé hypertenze (Machnik et al., 2009). V komentované studii se autoři snažili zjistit, zda i mírnější zvýšení příjmu soli (dieta s nízkým obsahem soli a nahrazení vody 1% roztokem NaCl se současným podáváním mineralokortikoidu deoxykortikosteronacetátu [DOCA] nebo bez něj), které nezvyšuje u krys kmene Sprague-Dawley krevní tlak, zvyšuje infiltraci kůže makrofágy a aktivuje v makrofázích osu TonEBP–VEGF-C, a jaký má v tomto modelu vliv deplece makrofágů na kontrolu krevního tlaku.

Krysy kmene Sprague-Dawley byly rozděleny do šesti skupin. Krysy ze skupiny 1 a 2 dostávaly dietu s nízkým obsahem soli a k pití dostávaly běžnou vodu z kohoutku. Krysy ze skupiny 3–6 měly také nízkoslanou dietu, ale místo vody pily 1% roztok NaCl. Skupiny 5 a 6 dostávaly navíc denně 100 mg deoxykortikosteronacetátu. Skupinám 2, 4 a 6 byly každých 72 hodin podány liposomy obsahující clodronát, které navodily depleci makrofágů.

Zatímco krysy, které dostávaly mineralokortikoid DOCA, zůstávaly normotenzní, podávání DOCA vedlo k vzestupu krevního tlaku cca o 10 mm Hg u krys, u nichž byla navozena deplece makrofágů. Vzestup krevního tlaku byl u zvířat dostávajících DOCA provázen zvýšenou akumulací extracelulární tekutiny a chloridů v podkoží a proteinurií; akumulace extracelulární tekutiny a chloridů v podkoží a proteinurie byla dále akcentována současným navozením deplece makrofágů. Podávání

DOCA stimulovalo expresi TonEBP a VEGF-C v kůži spolu se zvýšenou expresí endotelové NO-syntázy a hyperplazií kožních lymfatických cév. Deplece makrofágů zabránila aktivaci TonEBP a zvýšené expresi VEGF-C a u těchto krys nedošlo ani k hyperplazii lymfatických cév.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Deplece makrofágů tedy změnila krysy kmene Sprague-Dawley rezistentní na přívod soli na krysy vůči soli senzitivní, tedy reagující na podání soli vzestupem krevního tlaku. Komentovaná práce tedy potvrdila předchozí nálezy (Machnik et al., 2009) prokazující význam intersticiálních makrofágů pro udržení bilance soli a tekutin, ale tentokrát i v mnohem fyziologičtějším podmínkách jen mírně zvýšeného příjmu soli se současným podáváním mineralokortikoidů. Osmolalita podkoží byla i v této studii zhruba o 20 % vyšší než osmolalita extracelulární tekutiny (v důsledku hyperosmolární retence Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup>). Kůže tedy představuje samostatný kompartment, ve kterém může docházet při zvýšeném přívodu soli k retenci sodíku a vody. Tento kompartment navíc není v ekvilibriu s intravaskulární tekutinou.*

Aktivace makrofágů může také vysvětlit souvislost mezi zvýšeným přívodem soli a aterosklerózou. Makrofágy infiltrující cílové orgány poškozené hypertenzí mohou být dvojího typu: M1 (proaterogenní) a M2 (antiaterogenní) (Mantovani et al., 2009). Machnik a spol. spekulují, že za aktivaci VEGF-C s následnou proliferací lymfatických cév (tedy mechanismus chránící organismus před vývojem hypertenze) jsou odpovědné makrofágy M2. Nepřímým dokladem ve prospěch této spekulace je absence zvýšené exprese TNFα infiltrujícími makrofágy při prostém zvýšení přívodu soli. Aktivace TNFα je totiž typickým indikátorem polarizace makrofágů do M1 linie. Naproti tomu podávání DOCA navozuje prozánětlivý stav spojený se zvýšenou senzitivitou k soli a v tomto případě byla exprese TNFα v podkoží zvýšena, pravděpodobně v důsledku infiltrace podkoží proaterogenními M1 makrofágy.

Vztah mezi zvýšeným přívodem soli, aktivací makrofágů, kompenzační eliminací sodíku a event. chyběním aktivace makrofágů a hypertenzí a aterosklerózou má pochopitelně významné klinické konsekvence. Význam VEGF-C pro regulaci eliminace sodíku z organismu vysvětluje často přítomnou hypertenzi u onkologických pacientů léčených protilátkami proti VEGF (bevacizumabem) či inhibitory VEGF-dependentních tyrosinkináz (sunitinibem či sorafenibem). Naproti tomu potlačení prozánětlivé odpovědi (a aktivace TNFα) by mělo mít jak antihipertenzní, tak antiaterogenní účinek. Antihipertenzní účinek by měla mít také aktivace TonEBP. Další výzkum může tedy přinést nejen bližší porozumění vztahům mezi solí, hypertenzí, poškozením cílových orgánů a aterosklerózou, ale také některé nové léky, které by mohly cíleně atakovat nově identifikované terapeutické cíle.

### Literatura

- Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009;15:545–552.
- Mantovani A, Garland C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1419–1423.
- Titze J, Ritz E. Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. *J Nephrol* 2009;22:177–189.
- Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na<sup>+</sup> storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F1108–1117.

## Paricalcitol snižuje u pacientů s chronickou renální insuficiencí proteinurii a mohl by mít renoprotektivní účinky

Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647–662.

**P**roteinurie je u chronických onemocnění ledvin nejlepším prediktorem progresu chronické renální insuficience a vývoje terminálního selhání ledvin (de Zeeuw, 2008). Látky, které snižují proteinurii (např. inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu či antagonisté angiotensinu), snižují riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), zpravidla ale jen o 20–30 %, u většiny pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí se nakonec stejně vyvine terminální selhání ledvin, pokud dříve vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku nezemře obvykle na kardiovaskulární onemocnění.

Vitamin D má zřejmě i renoprotektivní účinek. Snižuje proliferaci T-lymfocytů a produkci TGFβ, inhibuje expresi genu pro renin (Li et al., 2002) a zmírňuje poškození podocytů (Kuhlmann et al., 2004).

Cílem komentované randomizované kontrolované studie bylo prokázat antiproteinurický účinek selektivního aktivátoru receptoru pro vitamin D paricalcitolu.

Do studie bylo zařazeno celkem 61 pacientů ve věku 18–85 let s proteinurií (poměr protein/kreatinin v moči > 0,4 g/g vyloučeného kreatininu), glomerulární filtrací odhadovanou na základě rovnice MDRD v rozmezí 15–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a parathormonem v rozmezí 20–250 pg/ml. Pokud byli pacienti léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, byla podávána dávka dle mínění ošetřujícího lékaře optimalizována a nebyla již pak v průběhu studie měněna. Vybraní pacienti byli randomizováni k šestiměsíční léčbě perorálním paricalcitem (1 µg/den, s možností zvýšit na 2 µg denně, jestliže koncentrace PTH přesáhla 200 pg/ml) nebo placebem.

Studii ukončilo 50 osob; ve vstupních charakteristikách nebyl významný rozdíl mezi pacienty léčenými paricalcitem a placebem. Proteinurie klesla u pacientů léčených paricalcitem o 17,6% ± 47,8 % a statisticky nevýznamně stoupla u pacientů na placebo (+ 2,9 % ± 19 %; p = 0,04). Alespoň 10% pokles proteinurie byl zaznamenán u 26 % pacientů na placebo a u 57 % pacientů léčených paricalcitem. Celkem 85 % pacientů léčených paricalcitem dostávalo v průběhu studie trvale 1 µg paricalcitolu denně, u 5,4 % pacientů bylo nutno dávku paricalcitolu zvýšit na 2 µg pro vzestup PTH nad 200 pg/ml; naproti tomu u 9 % pacientů bylo nutno dávku paricalcitolu snížit na 1 µg obden pro pokles PTH pod 20 pg/ml. Systolický ani diastolický krevní tlak, počet podávaných antihypertenziv, ani dávka inhibitoru ACE či antagonisty angiotensinu se v průběhu sledování ani u pacientů léčených paricalcitem, ani u pacientů na placebo významně nezměnily. Nežádoucí účinky byly u pacientů léčených paricalcitem stejné jako v placebové skupině; nejčastěji šlo o infekce horních dýchacích cest a bolesti hlavy.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná randomizovaná kontrolovaná studie tedy potvrdila antiproteinurický účinek paricalcitolu, který byl popsán již dříve v rámci retrospektivního hodnocení bezpečnosti paricalcitolu na základě dat získaných ze tří randomizovaných kontrolovaných studií, které srovnávaly vliv perorálního paricalcitolu (průměrná týdenní dávka 9,5 µg) a placebo na sekundární hyperparatyreózu (Agarwal et al., 2005). Paricalcitol významně snížil proteinurii u 51 % pacientů, zatímco ve skupině léčené placebem došlo k významnému poklesu proteinurie pouze u 25 % nemocných. V rámci těchto studií ale byla proteinurie měřena jen semikvantitativně diagnostickými proužky. Antiproteinurický účinek byl i v této analýze nezávislý na podávání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonistů angiotensinu (užívalo je cca 70 % pacientů). Pokud byly samostatně hodnoceni pacienti, u nichž došlo k významnému poklesu sérové koncentrace PTH o 30 %, byl antiproteinurický účinek dokumentován u 27 z 51 (53 %) pacientů léčených paricalcitem a u žádného ze sedmi pacientů s poklesem PTH na placebo (Agarwal et al., 2005).

S velkým zájmem jsou proto očekávány výsledky studie VITAL (Lambers Heerspink, 2009), která sledovala antiproteinurický účinek paricalcitolu u 281 pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu (poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 100–3 000 mg/g vyloučeného kreatininu, střední hodnota 612,3 mg/g kreatininu), kteří byli randomizováni k léčbě paricalcitem v dávce 1 µg nebo 2 µg nebo placebem a sledování 24 týdnů. Předběžné (dosud nepublikované) výsledky prezentované loni na kongresu Americké nefrologické společnosti potvrdily antiproteinurický účinek paricalcitolu, který byl závislý na dávce: u pacientů léčených 1 µg paricalcitolu byl prokázán jen statisticky nevýznamný trend k poklesu proteinurie (o 11 %), pokles proteinurie o 18 % byl ale statisticky významný u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu.

Paricalcitol má tedy nepochybně významný antiproteinurický účinek, který lze prokázat i u pacientů léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotensinu. Tento účinek je závislý na dávce a je zřejmě nezávislý na vlivu na PTH. I když je možné, že k antiproteinurickému účinku přispívá inhibice systému renin-angiotensin, aditivní antiproteinurický účinek paricalcitolu u pacientů již léčených inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu svědčí pro význam mechanismů na systému renin-angiotensin nezávislých. V úvahu připadá zejména přímý protektivní účinek paricalcitolu na podocyty; další studium mechanismů antiproteinurického účinku paricalcitolu (a dalších selektivních aktivátorů receptoru pro vitamin D) je jistě nezbytné.

Pokud v současné době probíhající studie PRIMO potvrdí u pacientů s chronickou renální insuficiencí také příznivý vliv paricalcitolu na hypertrofii levé komory, mohl by se paricalcitol stát dalším lékem, který by u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotensinu dále snížil renální i kardiovaskulární riziko. Pozitivní výsledky střednědobých studií s pomocnými intermediárními cílovými parametry (proteinurie, hypertrofie levé komory srdeční) by ale také měly iniciovat velké dlouhodobé prospektivní randomizované kontrolované studie, které by potvrdily vliv paricalcitolu na celkovou i kardiovaskulární mortalitu,

#### Literatura

- Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- De Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:713–716.
- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533.
- Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009;30:280–286.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.

## Může být mykofenolát mofetil účinný v léčbě IgA nefropatie?

Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH, Leung JCK, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77:543–549.

**I**gA nefropatie (IgAN) je nejčastější primární glomerulonefritidou u nemocných s imunitně navozenými onemocněními ledvin. Kauzální léčba tohoto onemocnění není známa, a tak přes vysokou frekvenci výskytu IgAN se stále potýkáme s omezenými možnostmi léčby. Kontrolovaných randomizovaných studií na dostatečném počtu nemocných je poskrovnu, a tak často intuitivně volíme různě razantní léčebné postupy. Mykofenolát mofetil (MMF), který se stále více používá v léčbě i jiných nefropatií, je vysoce selektivním inhibítorem zejména B-lymfocytů. Tato jeho schopnost by se dala využít i u nemocných s IgAN, kde se kromě abnormální glykosylace IgA zřejmě uplatňuje i imunitní složka zprostředkovaná ubiquitin-proteasomem.

Autoři tohoto komentovaného článku se rozhodli pro prodloužení doby sledování kohorty nemocných s mírnou formou IgAN a s perzistující proteinurií, kteří byli léčeni MMF po dobu šesti měsíců. Původní publikace zahrnovala dobu sledování jen 18 měsíců (Tang et al., 2005).

Do studie bylo zařazeno celkem 40 nemocných, kteří byli randomizováni k terapii MMF v dávce 1,5–2,0 g/den (v závislosti na hmotnosti) či placebo po dobu šesti měsíců. Léčba byla indikována tehdy, pokud byla prokázána IgAN s mírnou až středně těžkou mesangiální proliferací, bez významnější sklerotizace či tubulární atrofie, a pokud současně po dobu šesti měsíců před randomizací byla opakovaně proteinurie více než 1 g/24 h, a to i přesto, že dostávali léčbu ACE inhibitory či ARB. Současně bylo požadováno dosažení cílového TK < 125/85 mm Hg. Vyloučení ze studie byli nemocní, kteří měli kromě IgAN v RB i známky jiné nefropatie či měli vstupní sérový kreatinin více než 300 µmol/l. Dále byli vyloučeni nemocní s jasnými známkami infekce či malignity a těhotné ženy. Po šesti měsících byla léčba ukončena a nemocní byli dále sledováni po dobu šesti let za podmínek přísné kontroly krevního tlaku. Jako primární hodnotící kritérium si autoři stanovili renální přežívání, progresi do terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD), definovanou jako nutnost zahájení dialýzy či potřebu transplantace ledviny. Sekundární hodnotící kritéria byla zaměřena na redukci poměru albumin/kreatinin, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a úmrtí.

Obě větve studie zahrnovaly 20 nemocných a vstupně se významně nelišily v žádném sledovaném parametru (průměrný věk byl 42,1, resp. 43,3 let). Hodnoty GF byly 52,5 ml/min v léčené skupině a 50 ml/min v kontrolní skupině. Vstupní proteinurie byla ve skupině léčené MMF  $1,8 \pm 0,21$  g/24 h (poměr albumin/kreatinin 123 mg/mmol), v kontrolní skupině to bylo  $1,87 \pm 0,28$  g/24 h (poměr albumin/kreatinin 127 mg/mmol).

Na konci šestiletého období nebylo zaznamenáno žádné úmrtí a všichni nemocní v obou skupinách dokončili sledování. Celkem u 11 nemocných se vyvinulo ESRD (27,5 %), přičemž to byli dva nemocní (10 %) ve skupině s MMF a devět nemocných (45 %) ve skupině kontrolní. Renální přežívání na konci sledovaného období bylo tedy 90 % v MMF skupině a jen 55 % v kontrolní skupině ( $p = 0,015$ ). U jednoho nemocného v každé skupině navíc došlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu bez nutnosti zahájit dialyzační léčbu. Zajímavá je určitě informace, že u 10 z 11 nemocných s ESRD byla zahájena léčba peritoneální dialýzou a jeden nemocný byl indikován k preemptivní transplantaci ledviny. Z hlediska zlepšení proteinurie byly zaznamenány vcelku očekávané výsledky. K maximálnímu poklesu proteinurie i poměru albumin/kreatinin došlo v 18., resp. 24. měsíci sledování (oba je na úrovni významnosti  $p = 0,007$ ), což odpovídá poklesu proteinurie zhruba o 30 % mezi léčenou a kontrolní skupinou. Nicméně v dalším sledování tento trend mizí a na konci šestiletého období již rozdíl v obou parametrech mezi skupinami nejsou signifikantní, i když ve skupině s MMF zůstaly oba parametry nižší, než ve skupině kontrolní.

Pokles GF ve sledovaném období byl významně vyšší u skupiny kontrolní, a to o  $p = 0,021$ , což korespondovalo i s vyšším počtem nemocných s ESRD. Pokud se posuzoval vliv inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II na zpomalení progresu, nebyl mezi skupinami rozdíl. Nejlepší nefroprotektici z tohoto pohledu poskytovala kombinace inhibitoru ACE + blokátoru receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, ale rozdíl nebyl signifikantní. Na konci sledování nebyl zaznamenán rozdíl v hodnotách krevního tlaku, které byly velmi dobré. Při hodnocení výsledků mnoho-rozměrovou regresní analýzou se ukázalo, že rizikovými faktory pro vývoj ESRD jsou vstupní GF a změna v poměru albumin/kreatinin v prvním roce po randomizaci.

Léčba MMF byla velmi dobře tolerována, žádný nemocný nemusel léčbu přerušit. U tří pacientů v léčené skupině došlo během užívání MMF k poklesu koncentrace hemoglobinu pod 100 g/l, a proto byla dávka zredukována. Ve třech případech došlo k infekčním komplikacím, které byly zvládnuty běžnou antibiotickou léčbou.

Závěrem lze tedy konstatovat, že i krátkodobá léčba MMF u nemocných s IgAN vedla k lepšímu renálnímu přežívání pacientů, které nejspíše úzce souvisí s přechodným významným poklesem proteinurie.

#### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSs.**

Komentovaná studie dospěla k pozitivním závěrům týkajícím se léčby IgAN prostřednictvím MMF. Její nesporná přednost je v dlouhé době sledování nemocných, za určitou nevýhodu naopak můžeme považovat poměrně krátkou dobu podávání léčby. Nezanedbatelnou skutečností pozitivně ovlivňující výsledek studie může být to, že léčba byla použita u asijského etnika, kde se zdá, že MMF funguje lépe než u populace bělošské (pozorováno i ve studiích u nemocných se SLE). Tuto spekulaci by mohl potvrdit i fakt, že ze tří předcházejících

studií podávajících MMF u IgAN jen jiná čínská potvrdila pozitivní účinek MMF (Chen et al., 2002), zatímco dvě další (belgická a americká) tento efekt nepotvrdily (Maes et al., 2004; Frisch et al., 2005). Nesporný vliv na výsledky studií kromě etnika ale mohla mít i skutečnost, že ve dvou posledně jmenovaných studiích byl MMF podáván nemocným s pokročilejšími histopatologickými změnami a těžší renální dysfunkcí než ve studii komentované. V americké studii byla léčba dokonce hodnocena jako léčba „záchranná“ u pacientů s pokročilou CKD. Navíc u řady nemocných v obou studiích byla současně přítomna významná a nepříliš dobře léčená hypertenze a těžší stupeň proteinurie.

Přes určité nedostatky ukázala komentovaná studie jednu velmi důležitou skutečnost. Pokud se podaří léčbou (ať již imunosupresivní, či symptomatickou) snížit proteinurii o více než 30 % oproti vstupním parametrům, znamená to z hlediska dlouhodobé renální prognózy pro nemocného významný přínos. V této studii byla proteinurie signifikantně nižší oproti placebové větvi, a to „jen“ 24 měsíců, potom již rozdíl v proteinurii nebyly signifikantní. Přesto byly po šesti letech renální parametry v léčené skupině významně lepší. K podobným závěrům dospěly i post hoc analýzy jiných studií (RENAAL a REIN), kdy snížení proteinurie či albuminurie alespoň po dobu šesti měsíců vedlo k lepší renální prognóze.

Otázka správného načasování imunosupresivní léčby u IgAN je nesmírně důležitá. Léčba má smysl zejména tam, kde histopatologický nález vykazuje nepříliš pokročilé změny, nemocní mají uspokojivou úroveň GF (max. CKD 3) a vyšší proteinurii. Zde je podávání kombinované imunosupresivní léčby u terapie spojeno ve většině případů s lepšími výsledky v porovnání s léčbou symptomatickou. Naopak, pokud jsou ve vstupní renální biopsii již pokročilé histologické změny, je prognóza IgAN sama o sobě nepříznivá. V nedávno publikované práci kanadských autorů byly jako nezávislé faktory progresu CKD (definované jako zdvojení sérového kreatininu, ESRD a úmrtí) u IgAN definovány intersticiální fibróza, glomeruloskleróza a přítomnost srpků (Walsh et al., 2009). Pravděpodobnost dosažení některého z primárních sledovaných parametrů byla v této studii v mnohorozměrové analýze spojena s intersticiální fibrózou > 25 % (HR 2,7 %), glomerulosklerózou > 40 % (HR 2,6 %) a přítomností jakýchkoli srpků (HR 2,4 %). Přítomnost těchto rizikových faktorů je navíc významně negativním prognostickým faktorem odpovědi na jakoukoli léčbu.

Výsledky komentované studie jsou slibné, ale než budou udělaný definitivní závěry o účinnosti MMF v léčbě IgAN, je nutné zorganizovat větší, multicentrickou studii zahrnující nemocné různých etnik léčených stejnou symptomatickou léčbou (v komentované studii bylo ve větvi s MMF více nemocných na kombinované léčbě inhibitory ACE + blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II v porovnání s větví placebovou).

#### Literatura

- Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs. placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139–2145.
- Chen X, Chen P, Cai G, et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:796–801.
- Maes BD, Oyen R, Clara K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842–1849.
- Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:802–812.
- Walsh M, Sar A, Lee D, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *CJASN* 2009;5:425–430.

## Akutní renální selhání u mnohočetného myelomu – jaká je prognóza nemocných?

Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):419–426.

Mnohočetný myelom (MM) představuje klonální proliferaci plazmatických buněk vyznačující se přítomností paraproteinu v séru či moči. MM je definován přítomností nejméně dvou ze tří následujících kritérií: 1) monoklonální protein v séru a/či moči; 2) lytická ložiska ve skeletu; 3) nadměrné zmnožení plazmatických buněk (> 10 %) v kostní dřeni. Incidence MM ve Velké Británii se pohybuje kolem 50/milion obyvatel, přičemž MM odpovídá za 1 % veškerých malignit a ~ 15 % hematologických malignit. Ačkoli některé léky umožňují zlepšit přežívání, zůstává MM neléčitelnou nemocí s mediánem přežívání mezi 24 až 44 měsíci. Přežívání je závislé na stadiu nemoci a klesá od mediánu přežití 62 měsíců ve stadiu 1 až k 29 měsícům ve stadiu 3. V dříve užívaném klasifikačním schématu Durie-Salmona byly hlavními kritérii pro zařazení do jednoho ze tří stadií hodnoty hemoglobinu, sérového kalcia, radiologické změny na skeletu a produkce paraproteinu. Normální (A) či výrazně snížená (B) funkce ledvin byly doplňkovou součástí klasifikace. Nověji zavedený International Staging System (ISS) se opírá také o stanovení hodnot sérového  $\beta_2$ -mikroglobulinu a sérového albuminu. Selhání ledvin je závažnou komplikací MM a tvoří významný podíl všech případů nezvratného selhání ledvin nejasného původu. Pacienti s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) v rámci MM nebyli v minulosti obvykle zařazováni do klinických studií hodnotících účinek chemoterapie a jejich prognóza je v současné době nejasná. S nástupem účinných nízkotoxických látek (thalidomid, bortezomib) a nových dialyzačních technik umožňujících odstraňování volných lehkých řetězců (FLC) vyvstala potřeba nově zhodnotit klinický průběh u pacientů se závažným AKI (definovaným jako  $S_{kr} > 500 \mu\text{mol/l}$ ) na podkladě MM a zjistit faktory, které ovlivňují přežití.

V komentované práci byla provedena analýza dokumentace všech pacientů s diagnózou MM léčených za posledních 20 let (1987–2006) v Oxford Kidney Unit, u kterých bylo prokázáno závažné AKI. Diagnóza MM byla stanovena na podkladě standardních kritérií a staging byl proveden na podkladě Durie-Salmonova systému. Do analýzy nebyli zařazeni pacienti s mírnějším AKI na podkladě MM, pacienti s AKI jiného původu než MM a/či pacienti s chronickým selháním ledvin. U 107 identifikovaných pacientů byl hodnocen vstupní klinický stav, další klinický průběh a jejich prognóza. Primárním hodnoticím ukazatelem bylo úmrtí, dále byly sledovány různé proměnné jako věk, pohlaví, laboratorní hodnoty v době stanovení diagnózy, typ MM, jeho stadium a poskytnutá léčba. Byla vypočítána vazba těchto proměnných na úmrtí ze všech příčin v Coxově modelu regresní analýzy a také vliv případné úpravy renálních funkcí na úmrtí.

Průměrný věk u 107 pacientů byl 67 let při poměru pohlaví 2 : 1 ve prospěch mužů. Vstupní hodnota  $S_{kr}$  byla  $929 \mu\text{mol/l}$  (rozmezí 501–2 600  $\mu\text{mol/l}$ ). U necelé poloviny (44 %) pacientů se jednalo o MM z lehkých řetězců a 77 % pacientů mělo prokázanou Bence-Jonesovu proteinurii. U dvou třetin pacientů byla

diagnóza MM stanovena po přijetí z důvodu AKI; u jedné třetiny pacientů, u kterých byla diagnóza MM stanovena před přijetím, byl medián doby prodlení mezi stanovením diagnózy MM a přijetím pro AKI 48 dní. Faktory potenciálně podporující vznik AKI byly identifikovány u 35 % pacientů a zahrnovaly především hyperkalcémii (16 %), užití nesteroidních antiflogistik (18 %), sepsi a hypovolémii či jejich kombinace. Pouze u malé části pacientů (14 %) byla provedena renální biopsie s nejčastějším nálezem myelomové ledviny (cast nephropathy), nezřídka ve spojení s dalšími nálezy, jako akutní tubulární nekrozou a/či intersticiální nefritidou. Z hlediska léčby bylo za uplynulých 20 let použito množství chemoterapeutických režimů, které však nezahrnovaly thalidomid či bortezomib. U 9 % pacientů nebyla chemoterapie podána, především z důvodu závažných komorbidit. U 88/107 (82 %) pacientů byla v době přijetí zahájena hemodialýza (či hemofiltrace), zatímco u 19/107 (18 %) nebyla hemodialýza v iniciálním období nutná, přičemž obě podskupiny se v základních charakteristikách významně nelišily. V pozdějším období došlo u 15/88 (17 %) pacientů v podskupině vyžadujících hemodialýzu v iniciálním období k úpravě renálních funkcí, a naopak u 2/19 pacientů, primárně nevyžadujících hemodialýzu, se rozvinulo chronické selhání ledvin. Medián přežití pro celou skupinu byl 10,2 měsíce. Více než u poloviny všech případů byl příčinou úmrtí MM. Na přežívání měla vliv koncentrace sérového albuminu ( $p = 0,03$ ) a užití chemoterapie ( $p < 0,001$ ). Celkově příznivější přežívání bylo zjištěno u pacientů, kteří byli nezávislí na hemodialyzační léčbě v porovnání s pacienty na hemodialýze závislými. Ve skupině iniciálně dialyzované bylo výsledné přežívání těch, u nichž došlo k obnově renální funkce, více než dvakrát delší v porovnání s těmi, kteří zůstali na dialýze závislími.

Studie prokázala, že mortalita u MM zůstává v souboru nemocných s AKI nadále velmi vysoká a neliší se prakticky od výsledků analýz z dřívějších let. Skutečnost, že při přežívání pacientů byly příznivější výsledky spojeny s užitím chemoterapie a se zachováním renálních funkcí či jejich úpravou, má svůj nepochybný klinický význam, avšak retrospektivní charakter práce nedovoluje detailnější rozbor těchto nálezů.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSs.**

Autoři komentované studie si položili za cíl zhodnotit prognózu pacientů s MM a závažným akutním poškozením ledvin a také faktorů, které prognózu ovlivňují. Práce se zaměřila na období posledních 20 let a navazovala na obdobnou analýzu ze stejného pracoviště publikovanou před více než 10 lety (Irish et al., 1997). Při retrospektivní analýze se ukázalo, že přežívání této skupiny pacientů zůstává neuspokojivé. To jistě není příliš překvapivé, neboť kombinace závažného a nevléčitelného maligního onemocnění se závažným akutním poškozením ledvin, které je posuzováno jako nezávislý rizikový faktor pro mortalitu, je krajně nepříznivá. Znepokojivým poznatkem je však spíše fakt, že ani při porovnání přežívání pacientů mezi oběma hodnocenými dekádami nebylo možno pozorovat žádný obrat či změnu trendu ke zlepšení. Z pohledu klinických údajů si zaslouží pozornost údaj o tom, že u 78 % pacientů byla diagnóza MM stanovena v periodě 30 dnů před či 30 dnů po přijetí pro AKI. Je tedy zřejmé, že projevy a diagnostika akutního poškození ledvin závažného stupně a MM samého se často

do značné míry časově překrývají a prolínají. Samotný charakter akutního poškození ledvin nebylo sice možno u většiny pacientů jednoznačně stanovit, neboť renální biopsie byla provedena spíše výjimečně, avšak jak z omezeného počtu histologických nálezů v rámci komentované studie či z výsledků jiných studií lze předpokládat, že převažovaly léze typu tzv. myelomové ledviny, ve kterých dominuje tubulotoxický účinek lehkých řetězců, tvorba válců a obstrukce renálních tubulů těmito válci. K poškození ledvin dochází v rámci MM běžně, neboť na velkém souboru 1 353 pacientů byl vzestup  $S_{kr}$  nad arbitrárně stanovenou normální hodnotu  $130 \mu\text{mol/l}$  prokazatelný až u 31 % pacientů (Knudsen et al., 1994). Porucha renálních funkcí sama o sobě je však poměrně slabým indikátorem prognózy, neboť většina pacientů s renálním poškozením se rekrutuje ze skupiny MM ve stadiu 3 (dle ISS), a tedy a priori špatnou prognózou. Závažné AKI s  $S_{kr}$  nad  $500 \mu\text{mol/l}$  postihuje asi 5 % nemocných s MM, kteří tak tvoří skupinu se zvláště nepříznivou prognózou. Skutečnost, že příznivější prognóza (přežívání) byla spojena s podáváním chemoterapie a také s úpravou renálních funkcí by bylo možno nejspíše vysvětlit tím, že při chemoterapii došlo k inhibici nádorových buněk a tím také ke snížení toxické zátěže lehkými řetězci pro ledviny s jejich následným lepším odstraněním z organismu při obnovení renální funkce. Autoři byli schopni identifikovat rizikové faktory pro vznik AKI pouze u menšiny (35 %) pacientů, přičemž u 7 % se jednalo o jejich kombinaci. U některých z nich šlo o rizikové faktory, které se asociují s MM (hyperkalcémie), často se však vyskytly i faktory ovlivnitelné a odstranitelné, jako např. léčba nesteroidními antiflogistiky. Slabými stránkami studie a jejími omezeními je nejen její retrospektivní charakter, ale také skutečnost, že některé údaje, jako např. podrobnosti o léčbě či údaje z dalšího sledování pacientů, nebyly autorům dostupné. Celkově práce potvrdila mimořádně nepříznivou prognózu u pacientů s MM, u kterých došlo k závažné AKI, avšak také vyzněla ve prospěch aktivního přístupu k těmto pacientům, kteří mohou profitovat z chemoterapeutické léčby spojené s úpravou renálních funkcí. Lze doufat, že uvedené nálezy mohou přispět k tomu, aby tomuto typu pacientů, u kterých obvykle nelze indikovat autologní transplantaci kmenových buněk z důvodu relativně neuspokojivého klinického stavu, byla věnována zvýšená pozornost při testování nových účinných terapií. Léky typu bortezomib, thalidomid či lenalidomid umožnily v některých případech dosáhnout rychlejší úpravy renálních funkcí než při použití standardní chemoterapie (Ludwig et al., 2007). Podobně provádění plazmaferézy v případě průkazu myelomové ledviny v renální biopsii či použití hemodialýzy s vysokoprůtočným dialyzátorem umožnilo odstranit značné množství lehkých řetězců a příznivě ovlivnit průběh akutního selhání ledvin u pacientů s MM (Hutchison, 2007).

## Literatura

- Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:886–895.
- Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997;90:773–780.
- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. The Nordic Myeloma Study Group. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53:207–212.
- Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2007; 92:1411–1414.

## Lepší ochrana reziduální renální funkce u nemocných na peritoneální dialýze léčených nízkobílkovinnou dietou doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin

Jiang N, Quian J, Sun W, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24: 2551–2558.

**R**eziduální renální funkce (RRF) má velmi významnou roli u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Řada studií prokazuje, že RRT je prognosticky závažný činitel při srovnávání účinnosti jednotlivých dialyzačních metod. Řada nemocných na peritoneální dialýze (PD) má významný prospěch z kombinovaného účinku vlastní dialyzační techniky a reziduální renální funkce, a to významněji než u nemocných na hemodialýze. Přednosti peritoneální dialýzy se ve srovnání s hemodialyzačními technikami ale významně snižují, pokud reziduální funkce mizí.

Dietní intervence u nemocných s chronickým selháním ledvin má za cíl stabilizaci nutričního stavu a zabránění katabolismu, což při dialyzačních metodikách spojených se značnými ztrátami aminokyselin (u hemodialýzy) či přímo proteinů (při peritoneální dialýze), chronickým zánětlivým procesem a také limity příjmu tekutin, draslíku a fosfátů není často jednoduché.

Z tohoto hlediska je diskutována otázka optimálního příjmu proteinů. Doporučovaný příjem bílkovin, tj. 1,2–1,3 g/kg ideální tělesné hmotnosti/den, zohledňuje významné ztráty a také katabolický stav spojený s acidózou a aktivací proteasom-ubiquitinového systému vedoucí k úbytku proteinů i svalové hmoty. Na druhé straně, zvýšený příjem proteinů u metabolicky vyrovnaných nemocných především v časném stadiu zahájení dialyzační léčby může nepříznivě ovlivnit reziduální renální funkci, a vést tak k jejímu urychlenému zániku. Současně se nabízí otázka, zda náhrada části proteinů v dietě esenciálními aminokyselinami či lépe jejich ketoanalogy nemůže ještě dále ochránit po stránce hemodynamické i metabolické reziduální renální funkci. Na rozdíl od proteinů ketoanalogy nezpůsobují vazodilatační hyperfiltraci, a tím neaktivují profibrotizační procesy vedoucí k urychlené sklerotizaci jak v oblasti glomerulů, tak i tubulů.

Cílem komentované prospektivní randomizované dlouhodobé studie bylo srovnat vliv modifikované nízkobílkovinné diety doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) na dlouhodobou stabilizaci reziduální funkce u nemocných na peritoneální dialýze (CAPD). Studie byla realizována na klinice v Šanghaji, ale jejím odborným garantem byl prof. Jonas Axelsson z Karolinska Institutet ve Stockholmu.

Po metabolické adjustaci a testu adherence a compliance v délce 10 dní bylo celkem 60 nemocných, kteří byli v CAPD programu v průměru 8,8 měsíce a měli reziduální renální funkci kolem  $4,04 \pm 2,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a diurézu  $1226 \pm 449$  ml, randomizováno na tři skupiny: skupina I – pacienti s dietou 0,6–0,8 g/kg iTH/den doplněnou KA v dávce 0,12 g/kg iTH/den, skupina II – pacienti s dietou 1,0–1,2 g proteinu/kg iTH/den a skupina III s dietou 0,6–0,8 g proteinu/kg iTH/den bez další suplementace. V každém souboru bylo 20 nemocných. Složení proteinů v obou typech diet bylo analogické s poměrem 2 : 3 rostlinné vs. živočišné proteiny. Tento program pokračoval po dobu jednoho roku. Během sledovaného období měli všichni nemocní vyrovnanou dusíkovou bilanci

a příjem proteinů v dietě byl pravidelně monitorován. Energetický příjem stravy se ve všech verzích pohyboval kolem 126–146 kJ/kg iTH/den, tj. 30–35 kcal/kg iTH/den. Příjem tekutin respektoval reziduální diurézu a pohyboval se kolem 1,5 l/den. Nemocní v obou skupinách měli analogický systém dialýzy Baxter a standardní dialyzační roztoky Dianeal s koncentrací dextrózy 1,5–2,5 %. Ve všech souborech bylo proporciální zastoupení mužů a žen, věk se pohyboval mezi 51 a 56 roky, vstupní BMI bylo 21,5–22,5 (čínská populace), zastoupení diabetiků činilo 5 %, byly srovnatelné parametry dialyzovaného pacienta, antropometrie, dávky dialyzační léčby, parametry lipidového, sacharidového i proteinového metabolismu. Nelišily se ani hodnoty CRP, KO, mineralogram a iPTH. V případě zvýšených hodnot MAP byla podávána standardní antihypertenze (inhibitory ACE, sartany, Ca-blokátory). Vedle antropometrického vyšetření byl používán dotazník (SGA), měření lean body mass a BMI. Všichni nemocní byli pravidelně jedenkrát měsíčně kontrolováni nutriční terapeutkou a lékařem.

Ze 60 zařazených bylo pět nemocných během roku vyřazeno. Ve skupině I byli vyřazeni dva (jeden na vlastní žádost, druhý pro dg. karcinomu), ve skupině II tři (jeden pro non-compliance, dva převedeni na hemodialýzu) a ve skupině III dva nemocní (jeden transplantován, druhý na vlastní žádost).

Během sledovaného období byli všichni nemocní ve vyrovnané dusíkové bilanci. U nemocných s ketoanalogy byla u osmi nemocných dusíková bilance lehce pozitivní. Reziduální glomerulární filtrace měřená pomocí korigované clearance kreatininu s přesným sběrem moči prokázala malé, leč signifikantní rozdíly: k největšímu poklesu došlo ve skupině II a III (ze 4,02 na 2,5, resp. 4,25 na 2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) ve srovnání se skupinou I, kde změny nebyly signifikantní. V této skupině byly také lépe stabilizovány parametry fosfokalciového metabolismu.

Autoři uzavírají, že dietní modul spojený s podáváním ketoanalog může u správně indikovaných nemocných na PD významně prodloužit období zachované reziduální funkce, aniž by ohrozil pacienty přidruženou malnutricí.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

U nemocných s chronickým selháním ledvin byly opakovaně dokumentovány nálezy abnormálních koncentrací některých aminokyselin v plazmě a kosterním svalstvu. Bývají zjišťovány nízké koncentrace především esenciálních aminokyselin, zatímco koncentrace některých neesenciálních bývá zvýšena. Typickým nálezem u dietologicky neléčených nemocných jsou snížené plazmatické koncentrace treoninu, valinu, leucinu, isoleucinu, lysinu, tryptofanu a tyrosinu. Koncentrace fenylalaninu se zpočátku nemění, později stoupá stejně jako poměr fenylalanin/tyrosin. Koncentrace histidinu je většinou snížena a vážne jeho využitelnost. Tento nález potvrzuje i snížená koncentrace karnosinu ve svalu (dipeptid složený z histidinu a  $\beta$ -alaninu). Histidin představuje esenciální aminokyselinu pro nemocné s chronickou renální insuficiencí a vzhledem k vážnoucí metabolizaci je semi-esenciální i tyrosin. Z neesenciálních aminokyselin je snížena plazmatická koncentrace serinu (snížená syntéza v ledvinové tkáni). Ostatní neesenciální aminokyseliny mají plazmatickou koncentraci normální (glutamin, glycin, alanin) nebo zvýšenou (kyselina aspargová, kyselina glutamová, citrulin, ornitin, arginin). Ve svalu je zvýšena koncentrace především aminokyselin ureového cyklu. Jak vyplývá z uvedených údajů, je u nemocných s chronickou renální insuficiencí porušena distribuce především esenciálních aminokyselin extra-intracelulárního prostoru. Pou-

ze z nálezu plazmatických koncentrací jednotlivých aminokyselin nelze přesně odvozovat jejich koncentraci v organismu. Složení spektra aminokyselin neodpovídá nálezu u zdravých jedinců, a tedy nemocní s chronickou renální insuficiencí vyžadují doplnění aminokyselinami odpovídající jejich metabolickým poruchám.

Velmi významnou úlohu v metabolismu aminokyselin a bílkovin hrají rozvětvené aminokyseliny (valin, leucin a isoleucin). Jejich nutriční důležitost byla objevena v 50. letech minulého století Rosem, který ukázal, že pro příznivou dusíkovou bilanci je nezbytné adekvátní množství rozvětvených aminokyselin. V 70. letech minulého století byl prokázán důležitý vliv těchto aminokyselin v regulaci proteinového, sacharidového a lipidového metabolismu. Za fyziologických podmínek se metabolizuje největší množství rozvětvených aminokyselin extrahepatálně ve svazech (asi 55 %) a tento podíl se při metabolických dekompenzacích v organismu zvyšuje.

Při metabolizaci aminokyselin je prvním krokem transaminace na odpovídající ketokyseliny. Tento pochod je reverzibilní, což má zásadní význam při užití ketoanalog esenciálních aminokyselin. Umožňuje tak příslušným ketokyselinám nahradit základní aminokyseliny v bílkovinách diety. Konečným produktem oxidace leucinu a isoleucinu je acetyl CoA, který může sloužit jako základní zdroj pro syntézu mastných kyselin. Při neúplné oxidaci leucinu vzniká hydroxymethyl-glutaryl-CoA, základní prekursor cholesterolu. Valin se metabolizuje na sukcinyl CoA – intermediární metabolit Krebsova cyklu, který má glykogenní účinek. Důležitý je zejména vztah alaninového a glutaminového metabolismu k metabolismu rozvětvených aminokyselin, které jsou zdrojem  $\alpha$ -amino-dusíku pro syntézu glutaminu a alaninu. Alanin je přenašečem aminoskupin mezi kosterními svaly a játry, takže je možno říci, že rozvětvené aminokyseliny regulují sekundárně přenos  $\alpha$ -amino-dusíku mezi periferními a viscerálními tkáněmi. Glutamin je přenašečem aminoskupin mezi kosterními svaly a ledvinami. Alanin a glutamin jsou také klíčovými substráty pro glukoneogenezi. Všechny tři rozvětvené aminokyseliny mají regulační vliv na proteinový metabolismus ve smyslu poklesu katabolismu a tendenci k proteosyntéze. Největší účinek šetřící protein byl popsán u ketoanalogu leucinu. Vysoké koncentrace rozvětvených aminokyselin inhibují glukoneogenezi.

Při chronické renální insuficienci zjišťujeme snížené plazmatické koncentrace rozvětvených aminokyselin (koncentrace valinu  $< 150 \mu\text{mol/l}$  je důkazem těžké malnutrice). Naproti tomu intracelulární koncentrace leucinu i isoleucinu jsou normální, zatímco u valinu je významně snížena. Tento poměr se nedá upravit ani při běžné suplementaci aminokyselin a je označován jako tzv. antagonismus rozvětvených aminokyselin.

Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto- a hydroxyanalogy (KA). Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných esenciálních aminokyselin. Podáváním bezdusíkatých „uhlíkových skeletů“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich keto- a hydroxyanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močoviny k aminaci těchto aminokyselin. Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, isoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lysin, threonin 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 koncentrace histidinu, ale jeho využitelnost vážne. 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 40 lety, není otázka adekvátní úhrady esenciálních aminokyselin u nemocných s chronickým selháním ledvin dodnes zcela vyřešena.

U nás dostupné přípravky mají ketoanalogy vázány ve formě kalciových solí, což znamená při obsahu např. 50 mg kalcia v 1 tbl. přípravku Ketosteril nezanedbatelný přísun kalcia.

Vedle ketoanalog lze podávat u nemocných s chronickou renální insuficiencí při nízkobílkovinné dietě též přípravky esenciálních aminokyselin. Podání samotných aminokyselin se však dlouhodobě příliš neosvědčilo, neboť stejného účinku lze dosáhnout při menších nákladech přidáním malého množství biologicky vysoce hodnotné bílkoviny či lépe oligopeptidů (navíc je příjem většího množství aminokyselin spojen s nebezpečím prohloubení metabolické acidózy).

Podáváme je krátkodobě především tam, kde metabolická aktivace ketoanalog (aminace) je porušena, např. u nemocných s těžkou jaterní lézí či v těžkém metabolickém stavu.

Velikost dávky ketoanalog či esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Při neselektivní nízkobílkovinné dietě obsahující 0,6 g bílkovin/kg/den se udává dávka 0,1–0,2 g aminokyselin/kg/den. Minimální dávka nezbytná k udržení dusíkové rovnováhy při naší dietě činila 4,8 g/den (8 tbl., přípravek Ketosteril).

Celkový příjem proteinů včetně aminokyselin z ketoanalog nesmí dlouhodobě klesnout pod 0,7–0,75 g/kg iTH/den. K této hodnotě je nutné připočítat ztráty proteinů např. při proteinurii.

Vzhledem ke zvýšenému příjmu aminokyselin při nízkobílkovinných dietách byla také sledována otázka, zda zvýšená nálož aminokyselin touto cestou neovlivňuje nepříznivě hyperfiltraci v reziduálních nefronech. Experimentální studie ukázaly, že výhodné aminokyselinové složení těchto přípravků naopak hyperfiltraci snižuje (nejlepší účinek byl zaznamenán při podání aminokyselin s vyšším zastoupením aminokyselin rozvětvených).

Ketoanalogy významně ovlivňují také kalciofosfátový metabolismus u nemocných s chronickou renální insuficiencí. Snižují hyperfosfatémii a koncentraci parathormonu, zvyšují kalcémii, čímž příznivě ovlivňují projevy sekundární hyperparatyreózy. Tomuto mechanismu se také přisuzuje významná role ve zpomalení progresu chronické renální insuficience. Ketoanalogy mohou také významně ovlivnit metabolickou acidózu a snížit inzulinovou rezistenci.

Komentovaná studie má pochopitelně své limity dané relativně malým počtem nemocných a tím, že se jedná o čínskou populaci, jejíž BMI a antropometrické parametry jsou odlišné od populace bělošské. Nicméně jde o první větší publikovanou randomizovanou prospektivní studii u nemocných na peritoneální dialýze, kterým byla dlouhodobě podávána ketoanalogy esenciálních aminokyselin za přesně definovaných a monitorovaných podmínek. Je nepochybné, že si výsledky zaslouží pečlivé a kritické zhodnocení. Naše pilotní data u nemocných, kteří pokračovali ze studie CEKAD při dlouhodobém podávání nízkobílkovinné diety s ketoanalogy esenciálních aminokyselin následované peritoneální dialýzou, výsledky publikované studie potvrzují. Jako vždy u těchto nemocných je nutná dobrá spolupráce a compliance.

#### Literatura

- Mitch WE. Beneficial response to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;94(Suppl):133–135.
- Tian XK, Wang T. A low-protein diet does not necessarily lead to malnutrition in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:298–303.
- Teplan V, Schück O, Racek J, et al. Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:478–485.
- Zakar G. Metabolic effects of branched-chain amino acids and keto acids: mechanisms independent of protein intake? *J Ren Nutr* 2009;Suppl 1:25–26.