

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IX Číslo 3

Červenec 2011

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 Dušilová 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 Teplan, 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 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 nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2011

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

- *Udržovací imunosuprese intravenózním inhibítorem kostimulace – belataceptem (CTLA4-Ig)* 34

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Genetická predispozice k IgA nefropatii určuje především intenzitu imunologické odpovědi* 37
- *Stanovení glomerulární filtrace u nefrotického syndromu* 39
- *Jaká je nejlepší alternativa k inulinové clearanci při stanovení glomerulární filtrace u nemocných s dekompenzovanou alkoholickou cirhózou?* 40
- *Dávkování antibiotik u kriticky nemocných s potřebou náhrady funkce ledvin – složitá teorie, empirická praxe* 41
- *Použití statinů i u nemocných s CKD zlepšuje přežívání po infarktu myokardu* 44
- *Farmakokinetika thiosulfátu sodného u hemodialyzovaných pacientů* 45
- *Transplantace ledviny u pacientů s ANCA vaskulitidou* 46
- *Syndrom neklidných nohou zvyšuje kardiovaskulární riziko a mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin v pravidelném hemodialyzačním léčení* 47

KASUISTIKY

- *Koincidence IgA nefropatie a Fabryho choroby* 49
- *Akutní selhání ledvin „z nejasné příčiny“* 50
- *48. kongres ERA-EDTA v Praze* 52



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Udržovací imunosuprese intravenózním inhibitorem kostimulace – belataceptem (CTLA4-Ig)

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Současná imunosuprese malými molekulami (xenobiotiky) není selektivní pro imunokompetentní buňky. Kalcineurinové inhibitory, inhibitory mTOR i antiproliferační látky inhibují různé intracelulární cesty, které ve svém důsledku vedou k inhibici aktivity, klonální expanzi a proliferaci T-lymfocytů (ev. B-lymfocytů). Ovlivňují však i mnoho neimunokompetentních buněk, proto je jejich podávání spojeno s celou řadou nežádoucích účinků, které přímo nesouvisejí se supresí imunitního systému (nefrotoxicita, myelotoxicita, diabetes mellitus, hyperlipidémie, arteriální hypertenze apod.). Ve svém důsledku mohou přispívat k omezení funkce transplantovaného orgánu a zvyšovat riziko komorbidit u samotného příjemce štěpu. Polyklonální/monoklonální protilátky (anti-CD52, anti-IL2r) jsou selektivnější, tj. vážou se na jednotlivé povrchové znaky lymfocytů a jiné buňky téměř neovlivňují. Obvykle se podávají krátkodobě jako „indukční“ látky, jejichž cílem je v časném potransplantačním období zajistit intenzivní imunosupresi a překlenout období do akomodace štěpu.

Proto bylo v posledním desetiletí vynaloženo velké úsilí o vytvoření nové generace „biologických“ látek, s ambicí nahradit v udržovací imunosupresi malé molekuly. Ze všech testovaných molekul postoupil v klinickém testování „nejdále“ inhibitor kostimulace – CTLA4-Ig (belatacept). Je to rekombinantní fúzaný protein, složený z extracelulární domény lidského CTLA4 (cytotoxický s T-lymfocyty asociovaný antigen) a modifikovaného fragmentu lidského imunoglobulinu (CTLA-Ig). V roce 2010 úspěšně ukončil III. fázi klinického zkoušení a v červnu 2011 jej FDA schválil pro klinické použití u pacientů po transplantaci ledvin (firemní název Nulojix, BMS).

CTLA4-Ig (belatacept) je blokátor kostimulace, co je to tedy kostimulace? Od 70. let minulého století je známo, že k aktivaci T-lymfocytu nestačí jen antigenem zprostředkovaná interakce mezi receptorem T-lymfocytu (TCR) a receptorem buňky prezentující antigen (ACP) – tzv. první signál. K úplné aktivaci je nezbytný další, druhý signál, nazývaný také kostimulační. Zprostředkovává ho celá řada molekul, které jsou exprimovány na T-lymfocytech a svůj vazebný protějšek mají na APC. „Naivní“ T-lymfocyty na svém povrchu přirozeně (konstitučně) exprimují znak CD28 (imunoglobulin vázaný disulfidickým můstkem), který se váže s receptory B7-1 (CD80) a B7-2 (CD86) na APC (Linsley, 1992). Záhy po aktivaci T-lymfocytů se na jejich povrchu přechodně exprimuje další povrchový znak CTLA4 (CD152), který má k CD80/CD86 asi 500–2 500krát vyšší aviditu než CD28. Interakce CD28 s CD80/86 aktivaci T-lymfocytu stimuluje, kdežto vazba CD28/CTLA4 má opačný – inhibiční účinek. Způsobuje anergii a apoptózu buněk. Vazba CD28/CTLA4 má u zdravých jedinců klíčový význam pro udržení tzv. periferní tolerance (brání vzniku autoimunitních stavů), u nemocných po transplantacích je velmi důležitá pro navození „tolerance“ k alloštěpu. Z toho vznikla představa, že molekula, která by se podobně jako CTLA4 navázala na CD80/CD86, by mohla mít imunosupresivní účinky.

Molekuly CD28/CD80/86 však nepředstavují jedinou možnou cestu kostimulace. T-lymfocyty mohou být aktivovány

i při jejich absenci. Do „podrodiny“ kostimulačních molekul CD28/CD80/CD86 patří i dvojice kostimulačních molekul ICOS/B7h („indukovaná kostimulační molekula“), která se podílí na spolupráci T- a B-lymfocytů a na tvorbě imunoglobulinů. V experimentu na zvířeti protilátka anti-ICOS významně prodloužila přežívání štěpů, i když byla méně účinná než CTLA4-Ig nebo anti-CD40L (Ozkaynak, 2001). Dalšími kostimulačními dvojicemi jsou PD1/PD1-L/PDL-2 a B7-H3. Druhou „podrodinu“ kostimulačních molekul tvoří skupina molekul „faktoru nekrotizujícího nádory“ a jeho receptoru (TNF/TNFR). Sdílí asi 20 % shodných sekvencí s inhibičním receptorem CTLA4 (CD152). Interakce mezi TNF a TNFR je kritická pro klonální expanzi a pro efektorovou fázi imunitní odpovědi. Mají různou funkci v závislosti na své struktuře: signální cesta CD40/40L (CD154), CD27/CD70, OX40/4-1BBL, CD30/CD30L a GIRTL. Podrobnější popis jejich funkce je nad rámec tohoto sdělení.

Fúzaný rekombinantní protein CTLA4-Ig

V roce 1992 byl v laboratořích Bristol-Myers Squibb fúzí extracelulární domény CTLA-4 a lidského Fcγ fragmentu imunoglobulinu G vytvořen rekombinantní protein CTLA4-Ig (generický název abatacept [Orencia]). Jde o solubilní molekulu, která není „zakotvena“ v T-lymfocytu, proto nemůže přenášet do jeho nitra žádný signál. Kompetitivně „obsadí“ povrchové znaky CD80/86 APC, které se pak nemohou navázat na CD28 T-lymfocytu. Aktivace T-lymfocytu je utlumená. V experimentálních modelech abatacept inhiboval imunitní odpověď závislou na T-lymfocytech, významně prodloužoval přežívání štěpů po transplantacích u malých zvířat a zpomaloval progresi autoimunitních chorob (Turka, 1992). U primátů však jeho účinnost nebyla nedostatečná. Zdálo se, že CTLA-4-Ig je pro transplantace „mrtvou látkou“.

Druhá generace CTLA4-Ig (belatacept, LEYA29). Společnost BMS se přesto rozhodla ve vývoji CTLA-4-Ig pokračovat. Jejím cílem bylo nalézt variantu CTLA4-Ig, která bude vazby s CD80/86 disociovat pomaleji a bude účinnějším inhibitorem aktivace lymfocytů. Disociace CTLA4-Ig z CD86 byla testována u více než 2 300 variant, které se vždy lišily v jediné aminokyselině. Ze všech mutací byla nakonec vybrána varianta CTLA4-Ig, která se od původní molekuly lišila jen ve dvou aminokyselinách (L104 → E a A29 → Y), proto byla nazvána LEYA29. Později dostala název belatacept. Zdánilivě nevelká změna struktury CTLA4-Ig podstatně zvýšila jeho aviditu k CD80/86 *in vitro*. LEYA29 se váže k CD80 asi dvakrát „silněji“, a co je důležité, jeho vazba k CD86 je až čtyřikrát účinnější v porovnání s původní látkou. V inhibici aktivace lidských T-lymfocytů *in vitro* je belatacept asi desetkrát účinnější než abatacept (Larsen, 2005). Druhá generace CTLA4-Ig byla posléze testována v četných preklinických modelech transplantace ledviny a Langerhansových ostrůvků. Studie potvrdily jeho zvýšenou účinnost za předpokladu, že byl podáván v kombinaci s dalšími imunosupresivy (kyselinou mykofenolovou, methylprednisolonem, basiliximabem nebo protilátkou anti-CD40). Belatacept byl rovněž účinný v prevenci tvorby alloprotilátek, které hrají významnou roli při chronické humorální rejekci.

Mechanismus účinku belataceptu

Přesto, že teorie kostimulační blokády je poměrně podrobně prozkoumána, přesný mechanismus, jímž CTLA4-Ig moduluje imunitní odpověď, není znám. Jeho účinnost je zřejmě výlučně závislá na inhibici CD28 signálu. Z analýzy periferní krve a protokolárních biopsií nemocných II. fáze klinického zkoušení vyplynulo, že belatacept neovlivňuje ani frekvenci ani funkci cirkulujících T-regulačních lymfocytů. Významně zvýšena však byla frekvence regulačních lymfocytů ve štěpu (Chavez, 2007). V jiné práci, analyzující expresi mRNA ve 12měsíčních protokolárních biopsiích nemocných léčených belataceptem nebo cyklosporinem, tyto nálezy potvrzeny nebyly (Grimbert, 2011).

První použití belataceptu v klinice

V klinice byl belatacept poprvé podáván nemocným s revmatoidní artritidou v pilotní, dvojité slepé, placebem kontrolované studii (Moreland, 2002). Pacienti dostávali 1., 15., 25. a 57. den sledování intravenózní infuzi belataceptu ve stoupajících dávkách (0,5 mg, 2 mg nebo 10 mg/kg/den). Kontrolní skupinu tvořili nemocní léčení starší variantou CTLA4-Ig – abataceptem. Účinnost léčby (ústup revmatických symptomů) se v obou ramenech zvyšovala se stoupající dávkou CTLA4-Ig. Abatacept i belatacept byly dobře tolerovány. Významnější nežádoucí účinky se neobjevily. Na základě výsledku této studie byl abatacept primárně určen pro léčbu autoimunitních chorob a belatacept pro orgánové transplantace, protože relativní význam molekul CD80 nebo CD86 u těchto různých „imunopatologických“ stavů není stejný. U autoimunitních chorob je kostimulace zprostředkována spíše cestou CD80, kdežto u allotransplantací cestou CD86.

Belatacept po transplantaci ledviny

Účinnost a bezpečnost belataceptu po transplantaci ledviny byla hodnocena v randomizované (částečně zaslepené), multicentrické studii II. fáze (Vincenti, 2005). Byla to první klinická studie, ve které bylo jako udržovací imunosupresivum použita intravenózně podávaná biologická látka. Do studie bylo randomizováno 218 nemocných po transplantaci ledviny *de novo*. Šlo o nemocné s nízkým imunologickým rizikem (PRA < 20 %; podle protokolu studie nesměli nemocní se zvýšeným rizikem akutních rejekčních epizod tvořit více než 10 % studované populace). Byli léčení buď *intenzivnějším belataceptovým režimem* (more intensive = MI, n = 74), *méně intenzivním belataceptovým režimem* (less-intensive = LI, n = 71), nebo standardními dávkami cyklosporinu (Sandimmun Neoral, n = 73). V časně potransplantační fázi dostali nemocní obou exploračních ramen 10 mg belataceptu na kg tělesné hmotnosti, v pozdní fázi 5 mg/kg t.h. belataceptu v 30minutové intravenózní infuzi. Časná fáze trvala u skupiny MI šest měsíců, kdežto u skupiny LI jen tři měsíce. Všichni nemocní dostali dvě dávky indukční protilátky proti receptoru IL-2 (basiliximab). Udržovací imunosuprese všech nemocných byla doplněná o kyselinu mykofenolovou (2 g/den) a o steroidy. Primárním hodnoticím kritériem byla šestiměsíční incidence biopsicky ověřených akutních rejekcí. Účinnost obou belataceptových ramen byla velmi dobrá. Incidence akutních rejekcí byla ve všech třech porovnávaných ramenech velmi podobná a činila 6–7 %. V protokolárních biopsiích, provedených na konci 12. měsíce, byl nález subklinických rejekcí častější ve skupině léčené belataceptem v režimu LI (20 %) než v režimu MI (9 %) nebo ve skupině léčené cyklosporinem (11 %). Incidence chronické nefropatie štěpu ve stejném časovém období byly u nemocných léčených belataceptem nižší (MI = 20 %, LI = 29 %) než v cyklosporinové skupině (44 %). Glomerulární filtrace (clearance iohexolu)

byla statisticky významně vyšší v obou belataceptových ramenech (MI = 66,3 ml/min/1,73 m², LI = 62,1 ml/min/1,73 m²) než u nemocných léčených cyklosporinem (55 ml/min/1,73 m²). Belatacept byl velmi dobře tolerován. Hodnoty arteriálního krevního tlaku a koncentrace lipidů byly ve všech skupinách srovnatelné, avšak numericky nižší u nemocných léčených belataceptem, přestože počet užívaných hypolipidemik a antihypertenziv byl v cyklosporinové skupině vyšší. Incidence infekcí a tumorů nebyly statisticky významně rozdílné. U nemocných léčených MI byly zaznamenány tři případy potransplantační lymfoproliferace (z toho dva po převedení z belataceptu na konvenční léčbu). Tato první studie s belataceptem po transplantaci ledviny ukázala, že u nemocných s nízkým imunologickým rizikem není CTLA4-Ig méně účinný než cyklosporin. Nedávno byly zveřejněny i výsledky pětiletého sledování nemocných této studie, kterého se zúčastnila asi polovina nemocných (Vincenti, 2010). Porovnáno bylo 78 nemocných léčených belataceptem se 16 nemocnými léčenými cyklosporinem. Na začátku sledování (rok po transplantaci) byla vypočtená GF v obou ramenech přibližně stejná (75–76 ml/min/1,73 m²). Po 60 měsících sledování činila GF u nemocných léčených belataceptem 77,2 ml/min/1,73 m², kdežto ve skupině léčené cyklosporinem 59,3 ml/min/1,73 m². Další případy potransplantační lymfoproliferace nebyly zaznamenány. Autoři studie konstatovali, že dlouhodobá léčba belataceptem byla dobře tolerovaná, zůstala dlouhodobě účinná a byla spojena s výbornou funkcí štěpu.

Velmi povzbudivé výsledky klinického testování II. fáze se staly podnětem k provedení dvou velkých belataceptových studií III. fáze. Obě studie měly úplně stejné uspořádání, lišily se však „kvalitou“ transplantované ledviny. Do studie s akronymem BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial) bylo zařazeno 686 nemocných, jimž byla transplantována ledvina standardního dárce. Akceptováni byli nemocní po první transplantaci ledviny ze žijícího nebo zemřelého dárce s PRA < 50 %, u retransplantací s frekvencí PRA < 30 %. Do studie označené jako BENEFIT-EXT pak bylo zařazeno 587 příjemců po první transplantaci ledviny s PRA < 30 %, jimž byla transplantována ledvina „marginálního“ dárce (dárce podle rozšířených kritérií). Nemocní obou studií byli randomizováni do tří ramen: první skupina dostávala *intenzivnější belataceptový režim* (MI), druhá *méně intenzivní režim* (LI). Kontrolní skupinu tvořili nemocní suprimovaní cyklosporinem. U nemocných obou belataceptových ramen byla imunosuprese do konce prvního měsíce a po šestém měsíci stejná. V mezidobí dostávali nemocní s MI režimem dvojnásobnou dávku belataceptu. Primárním hodnoticím kritériem („end-point“) obou studií byla glomerulární filtrace, vyjádřená „indexem renálního poškození“. Tento index byl definován jako podíl nemocných, kteří měli ve 12. měsíci změřenou GF < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo pokles GF mezi 3. a 12. měsícem u nich činil ≥ 10 ml/min/1,73 m² (vyšší hodnota znamenala horší výsledek). Index renálního poškození byl v obou belataceptových skupinách statisticky významně nižší (BENEFIT 18 % při režimu MI a 24 % při LI, BENEFIT-EXT 45 % při MI a 46 % při LI) než u nemocných léčených cyklosporinem (32 % a 52 %).

Incidence akutních rejekcí byla v obou belataceptových ramenech vyšší (BENEFIT 22 % při režimu MI, 17 % při LI, BENEFIT-EXT 18 % při MI i LI) než v cyklosporinovém rameni (7 % a 14 %) a tyto rejekce byly, podle Banffské klasifikace závažnější. Snad poprvé se autoři studie setkali se situací, kdy intenzivnější imunosuprese byla spojena s vyšší incidencí akutních rejekcí. Jedním z možných vysvětlení je, že intenzivní imunosuprese u nízkorizikové

populace posunula rovnováhu v neprospěch regulačních T-lymfocytů. Důležité bylo hodnocení GF u nemocných s rejekcí a bez rejekce. V subpopulaci nemocných s rejekcí byla GF nemocných obou belataceptových studií vyšší (62 ml/min/1,73 m² při MI, 61 ml/min/1,73 m² při LI) než u nemocných bez rejekcí léčených cyklosporinem (48 ml/min/1,73 m²). Rejekce nebyly však spojené se vznikem anti-HLA protilátek, vyskytovaly se časné po transplantaci, a po léčbě měli nemocní dobrou funkci štěpu. Prevalence chronické nefropatie štěpu (přesněji řečeno histologický obraz intersticiální fibrózy nebo tubulární atrofie) byla u obou belataceptových skupin nižší než u nemocných léčených cyklosporinem.

Dva roky potransplantaci byl výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů, tj. arteriální hypertenze, hyperlipidémie, potransplantační diabetes mellitus, nižší v obou belataceptových skupinách (Grinyó, 2010). Na posledním Americkém transplantčním kongresu (Philadelphia 2011) byly prezentovány výsledky tříletého sledování obou studií (Durrbach, 2010). Mezi 3. a 36. měsícem činila roční změna ve vypočtené GF u nemocných ve studii BENEFIT 1 ml/min/rok (MI), 1,2 ml/min/rok (LI) a -2 ml/min/rok (cyklosporin). Ve studii BENEFIT-EXT byly tyto změny -0,9 ml/min/rok (MI), -0,6 ml/min/rok (LI) a -1,9 ml/min/rok (cyklosporin). Hodnocen byl i podíl nemocných, kteří se po 36 měsících po transplantaci dostali do stadia CKD IV/V (GF < 30 ml/min). U nemocných léčených cyklosporinem to bylo 20–44 % (BENEFIT/BENEFIT-EXT). U nemocných léčených belataceptem to bylo 9–10 % (BENEFIT) a 27–30 % (BENEFIT-EXT). Autoři konstatovali, že léčba belataceptem byla i po třech letech sledování spojena s lepší renální funkcí.

Potransplantační lymfoproliferace (PTLD) představují významnou, často fatální komplikaci imunosupresivní léčby. Již studie II. fáze naznačila, že léčba belataceptem může být komplikována vyšším výskytem PTLD. Z celkového počtu 949 nemocných III. fáze léčených belataceptem byla PTLD diagnostikována ve 14 případech (v cyklosporinovém rameni to bylo 2/476), v devíti případech byla lokalizována v CNS. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem byla EBV negativita příjemce (7,3 %). Z jiných klinických studií je známo, že incidence PTLD v průběhu „100 pacientů-roků“ činí 0,33 při pozitivitě EBV vs. 4,1 při negativitě EBV. Z toho vyplynulo doporučení, že belatacept by se neměl podávat EBV-negativním nemocným (nebo nemocným, jejichž EBV status není znám). V závěru autoři konstatují, že imunosuprese belataceptem byla u nemocných se středním imunologickým rizikem bezpečná a dobře tolerovaná. Přežívání nemocných i štěpů bylo srovnatelné s režimem založeným na kalcineurinovém inhibitoru – cyklosporinu. Nemocní léčení belataceptem měli významně lepší funkci transplantované ledviny, menší výskyt chronické nefropatie štěpu (IF/TA) a nižší incidenci rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob (Larsen, 2010).

Změna imunosuprese založené na inhibitech kalcineurinu na belatacept

Studie BENEFIT a BENEFIT-EX však nejsou jedinými studiemi testujícími imunosupresivní režim založený na belataceptu. Rizika a výhody převodu imunosuprese z kalcineurinových inhibitorů na belataceptový režim byly studovány u dospělých nemocných, kteří byli 6–36 měsíců po transplantaci ledviny a jejichž glomerulární filtrace byla v rozmezí 35–75 ml/min/1,73 m² (Rostaing, 2011). Iniciálně byli nemocní suprimováni cyklosporinem nebo tacrolimem. Ke změně imunosuprese bylo randomizováno celkem 85 nemocných. Pacienti kontrolního ramene zůstali na původní léčbě s cílovými hodnotami cyklosporinu C₀ = 100–250 ng/ml

a tacrolimu C₀ = 5–10 ng/ml. Převod byl uskutečněn v průběhu čtyř týdnů. Belatacept byl podáván v dávce 5 mg/kg 1., 15., 29., 43. a 57. den a pak ve 28denních intervalech. Primárním cílem bylo zjistit, jestli změna režimu ovlivní glomerulární filtraci štěpu. Po 12 měsících sledování se u nemocných belataceptové skupiny zvýšila GF o 7 ml/min/1,73 m², v kontrolní skupině o 2,1 ml/min/1,73 m². Z vysazení kalcineurinových inhibitorů měli největší prospěch nemocní s vyšší GE. Převod byl spojen s určitým rizikem vzniku akutní rejekce – u nemocných s belataceptem bylo zaznamenáno šest rejekčních epizod (7 %) stupně Ia–IIb, všechny vznikly v prvních čtyřech měsících po konverzi. V kontrolní skupině se nevyskytla žádná rejekční epizoda. Převod z inhibitorů kalcineurinu na belatacept vedl ke zlepšení GF a k nízké incidenci akutních rejekcí. Nemocní léčení belataceptem neměli v porovnání s cyklosporinem žádné známky nefrotoxicity. Do budoucna je třeba upřesnit, která skupina nemocných nejvíce profituje z konverze na belatacept, zda a jak lze omezit akutní rejekce a zda se směrnice skutečně změní dlouhodobě (Grinyó, 2011).

Imunosuprese bez kalcineurinových inhibitorů i steroidů

V současnosti je nejrozšířenějším imunosupresivním režimem po transplantaci ledviny kombinace kalcineurinového inhibitoru (tacrolimu), kyseliny mykofenolové a kortikosteroidů. FDA tuto kombinaci považuje za standardní udržovací imunosupresi po transplantaci ledviny. V profylaxi akutních rejekcí je velmi účinná. Zdá se však, že s přibývajícím odstupem od transplantace negativně ovlivňuje přežívání štěpů i nemocných. V menší pilotní studii po transplantaci ledviny *de novo*, byl testován belataceptový imunosupresivní režim bez kalcineurinových inhibitorů a bez steroidů. Po indukci thymoglobulinem (max. 6 mg/kg t.h.) byli příjemci ledvinných štěpů randomizováni do tří léčebných skupin: první dostávala kombinaci belataceptu (méně intenzivní režim) se sirolimem (bela/srl, n = 30) a druhá kombinaci belataceptu (intenzivnější režim) s kyselinou mykofenolovou (bela/MMF, n = 33). Kontrolní skupina byla léčena standardní kombinací tacrolimu a kyseliny mykofenolové (tac/MMF, n = 30). Kortikosteroidy byly podávány jen první čtyři potransplantační dny. Akutní rejekci měl v prvním roce po transplantaci jenom jeden nemocný kontrolní skupiny (3 %), jeden nemocný ve skupině bela/srl (4 %) a pět nemocných ve skupině bela/MMF (15 %). Všechny rejekce byly II. stupně. Glomerulární filtrace činila po 12 měsících v kontrolní skupině 54 ml/min/1,73 m² a v belataceptových skupinách 62 ml/min/1,73 m² (bela/srl), resp. 64 ml/min/1,73 m² (bela/MMF). Co je však důležité, po prvním roce sledování zůstalo 75 % nemocných bez steroidů a většina z nich i bez kalcineurinových inhibitorů (Ferguson, 2011).

Belatacept po transplantaci jater

Na letošním americkém transplantologickém kongresu byly poprvé předneseny i výsledky první studie II. fáze s imunosupresí belataceptem po transplantaci jater. Jejím cílem bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost této léčby v porovnání s tacrolimem. Celkem 250 nemocných po transplantaci jater *de novo* bylo randomizováno do pěti imunosupresivních režimů. První tři skupiny byly léčeny belataceptem, další dvě tacrolimem. Nemocní prvního ramene dostávali po indukci basiliximabem intenzivnější belataceptový režim s kyselinou mykofenolovou (basi/high-bela/MMF). Udržovací imunosuprese druhého ramene byla stejná, avšak bez indukce basiliximabem (high-bela/MMF). Ve třetím rameni byl podáván méně intenzivní belataceptový režim s kyselinou mykofenolovou, rovněž bez indukce (low-bela/MMF). Poslední dvě skupiny byly suprimovány tacrolimem, buď s kyselinou mykofenolovou

(tac/MMF), nebo samotným tacrolimem (tac). Primárním hodnotícím kritériem byl součet nemocných s akutní rejekcí, se selháním štěpu a úmrtí příjemce v prvních šesti měsících po transplantaci (tj. vyšší hodnota znamenala horší výsledek). Nejvíce úmrtí a ztrát štěpů bylo zaznamenáno ve skupině low-bela/MMF, i když byly způsobeny spíše pooperačními komplikacemi než selháním imunosuprese. Rovněž incidence akutních rejekcí byla vyšší v belataceptových ramenech. Na konci prvního roku však měli nemocní léčení belataceptem glomerulární filtraci o 15–34 ml/min/1,73 m² vyšší než nemocní z tacrolimové skupiny. V belataceptových skupinách se vyskytly dva případy potransplantační lymfoproliferace a jeden případ multifokální leukoencefalopatie. Studie nevyřešila ani otázku optimálních dávek belataceptu po transplantaci jater, ani otázku nejvhodnější imunosupresivní komedikace. Důvodem bylo spíše její komplikované uspořádání než selhání účinnosti belataceptu (Klintmalm, 2011).

Budoucnost kostimulační blokády

V budoucnosti se může blokáda kostimulace vyvíjet nejméně třemi směry. První možností je kombinace belataceptu s dalšími známými imunosupresivy (s malými molekulami nebo s fúzovanými proteiny či protilátkami). Druhou možností je vývoj účinnější blokády kostimulace CD28/CD80/86 fúzovaným CTLA4-Ig „třetí generace“, nebo přímá blokáda protilátkou anti-CD80/86 nebo anti-CD28. Třetí možností je inhibice dalších známých kostimulačních molekul, než jsou CD28/CD80/86.

Literatura

Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A phase III study of Belatacept versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (Benefit-ext study). *Am J Transplant* 2010;10:547–557.

Ferguson R, Grinyó J, Vincenti F, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimen in *de novo* kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:66–76.

Grinyó JM, Charpentier B, Pestana JM, et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:1521–1527.

Grinyó J, et al. Renal function at 2 years in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: results from long-term extension of a phase II study. *Am J Transplant* 2011;S2:99.

Grimbert P, Audard V, Diet C, et al. T-cell phenotype in protocol renal biopsy from transplant recipients treated with belatacept-mediated co-stimulatory blockade. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1087–1093.

Chavez H, et al. Absence of CD4CD25 regulatory T cell expansion in renal transplanted patients treated in vivo. *Transpl Immunol* 2007;17:243–248.

Klintmalm G, et al. Belatacept-based immunosuppression in *de novo* liver transplant recipients: 1-year experience from phase II study. *Am J Transplant* 2011;S2:137.

Larsen CP, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005;5:443–453.

Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, et al. Belatacept-based regimen versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the Benefit and Benefit-ext studies. *Transplantation* 2010;90:1528–1535.

Larsen C, Grinyó JM, Pestana JM, et al. 3-years safety profile of belatacept in kidney transplant recipients from Benefit and Benefit-ext studies. *Am J Transplant* 2011;S2.

Linsley PS, et al. Immunosuppression *in vivo* by soluble form of CTLA-4 T-cell activation molecule. *Science* 1992;257:792–795.

Moreland LW, Alten R, van den Bosch E, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA4-Ig and LEA29Y eighty-five days after first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470–1479.

Ozkaynak E, Gao W, Shemmeri N, et al. Importance of ICOS-B7RP-1 costimulation in acute and chronic allograft rejection. *Nat Immunol* 2001;2:591–596.

Rostaing L, Massari P, Garcia VD, et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimen to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *cJASN* 2011;6:430–439.

Turka LA, Linsley PS, Lin H, et al. T-cell activation by the CD28 ligand B7 is required for cardiac allograft rejection in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:11102–11105.

Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–781.

Vincenti F, Blanco G, Durrbach A, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1587–1596.

Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimen versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant* 2010;10:535–546.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Genetická predispozice k IgA nefropatii určuje především intenzitu imunologické odpovědi

Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature Genet* 2011;43:321–327.

IgA nefropatie je nejčastějším typem glomerulonefritidy a v asijské populaci i nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Prevalence IgA nefropatie se výrazně liší mezi jednotlivými populacemi, nejčastější je v asijské populaci (až u 3,7 % japonských dárců ledviny), vzácná mezi Afričany a Afroameričany, v evropské populaci se prevalence odhaduje až na 1,3 %. Patogeneze IgA nefropatie je nejistá, ale poruchy glykosylace IgA se vyskytují ve všech populacích, patogeneze je tedy zřejmě v různých populacích stejná. Vyšší výskyt IgA nefropatie v rodinách nemocných s IgA nefropatií navíc ukazuje na významnou roli genetické komponenty. Zatím jediná větší celogenomová asociační studie provedená na relativně malé (533 pacientů) evropské kohortě ukázala na asociaci IgA nef-

ropatie s hlavním histokompatibilním systémem na 6. chromosomu (Feehally et al., 2010).

Komentovaná studie je celogenomová asociační analýza provedená na kohortě 3 144 pacientů s IgA nefropatií čínského a evropského původu. Studie vedla k identifikaci pěti lokusů pro toto onemocnění.

V první fázi byly geny asociované s IgA nefropatií identifikovány celogenomovou asociační analýzou 1 228 čínských pacientů s biopsicky ověřenou IgA nefropatií a 966 zdravých kontrol. Nález byl verifikován na nezávislé čínské kohortě z Šanghaje (740 pacientů a 750 kontrol) a evropské kohortě italského a severoamerického původu (1 273 pacientů a 1 201 kontrol). Poté byly všechny tři kohorty analyzovány společně s cílem nalézt geny významně asociované s IgA nefropatií.

Celogenomová asociační analýza ukázala 27 významných polymorfismů (SNP – single nucleotide polymorphisms; $p < 5 \times 10^{-8}$). Všechny tyto polymorfismy se vyskytovaly v rozmezí 0,54 Mb na chromosomu 6p21. Nejsilnější signál byl rs9275596 ($p < 1,9 \times 10^{-12}$). Čtrnáct z asociovaných genů v rámci hlavního

histokompatibilního systému vykazalo malou nebo žádnou vazebnou nerovnováhu s rs9275596. Po odstranění polymorfismů v hlavním histokompatibilním komplexu (HLA) byly identifikovány další významné lokusy (celkem 65), dva z nich na chromosomu 22q12.2. V další fázi při testování v dalších kohortách udrželo významnou celogenomovou asociaci celkem pět lokusů: tři lokusy na chromosomu 6p21, jeden lokus na chromosomu 1q32 a jeden lokus na chromosomu 22q12.2. Nejvíce asociovaný polymorfismus rs9275596 na 6. chromosomu byl lokalizován do úseku, který zahrnuje HLA-DRB1, HLA-DQA1 a HLA-DQB1 (alela *0602). Druhý nezávislý lokus byl definován jako rs9357155. Tento polymorfismus je lokalizován v úseku 100 kb, který obsahuje geny TAP2, TAP1, PSMB8 a PSMB9. Třetí nezávislý lokus v rámci MHC systému (RS1883414) byl lokalizován do oblasti HLA-DPA1, HLA-DPB1 a HLA-DPB2.

Hlavní signál (rs6677604) mimo systém MHC byl lokalizován do segmentu o 100 kb na chromosomu 1q31-q32.1, který obsahuje gen CFH (pro faktor H komplementu) a příbuzné geny CFH3, CFH1, CFH4, CFH2 a CFH5. Popsaný polymorfismus je ve 12. intronu CFH. Alela A tohoto genu byla ve všech třech kohortách protektivní, vyskytovala se ale mnohem častěji v evropské než čínské populaci. Tato pro IgA nefropatii ochranná alela není asociována s jinou alelou CFH, která přispívá k věkově podmíněné makulární degeneraci.

Pátý signál byl lokalizován do polymorfismu jednoho z intronů genu *HORMAD2* na chromosomu 2q12.2.

Individuální riziko bylo až desetkrát vyšší u osob bez protektivních alel než u osob s alespoň pěti protektivními alelami. Celkově pět identifikovaných lokusů odpovídalo zhruba za 5–7 % rizika v čínské a 4 % v evropské populaci. Riziko ale nijak nekorelovalo se závažností IgA nefropatie posuzovanou dle glomerulární filtrace, proteinurie či tíže histologického nálezu. Ve shodě s vyšším rizikem IgA nefropatie v asijské populaci byl výskyt protektivních alel v čínské populaci významně nižší než v populaci evropské.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V provedené celogenomové asociační analýze tedy bylo identifikováno pět lokusů s významným a konzistentním efektem na riziko IgA nefropatie ve třech nezávislých (dvou čínských a jedné „evropské“) kohortách. Přítomnost „rizikových“ nebo absence „ochranných“ polymorfismů sice zvyšovala individuální riziko vývoje IgA nefropatie až desetkrát, ale kumulativně odpovídala jen za 4–7 % variability výskytu tohoto onemocnění, což ukazuje na možný vliv dalších (zatím neidentifikovaných) genetických faktorů, ale zejména na významný vliv faktorů zevního prostředí.

Vliv identifikovaných lokusů byl stejný v evropské a čínské populaci. Výskyt rizikových alel v jednotlivých populacích také kopíroval prevalenci IgA nefropatie v těchto populacích (nižší výskyt protektivních alel v čínské populaci s častějším výskytem IgA nefropatie).

Hlavní signál byl detekován v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu (HLA). HLA komplex byl identifikován jako oblast asociovaná s rizikem IgA nefropatie již v předchozí celogenomové asociační studii u 533 pacientů s IgA nefropatií (Feehally et al., 2010). V této menší studii se ale nepodařilo signál v rámci HLA komplexu přesně lokalizovat. V podstatně větší kohortě pacientů studované v komentované studii byly identifikovány tři lokusy v rámci HLA a další dva lokusy mimo HLA.

Nejsilnější signál byl lokalizován do oblasti HLA-DRB1 a HLA-DQB1 s tím, že haplotyp DRB1*1501-DQB1*0602, po-

měrně často se vyskytující v evropské i čínské populaci (10–20 %), má silný protektivní účinek nejen na vývoj IgA nefropatie, ale i diabetu 1. typu a selektivní deficiencie IgA, zvyšuje ale riziko jiných onemocnění, např. systémového lupus erythematoses, roztroušené sklerózy, narkolepsie a hepatotoxicity inhibitorů COX-2. Autoři nebyli schopni v komentované studii nalézt souvislost mezi tímto haplotypem a hodnotou IgA. Struktura tohoto úseku 6. chromosomu je velmi komplexní a autoři nevylučují, že v tomto úseku existuje další nezávislý signál (rs9275424).

Druhý nezávislý interval v úseku 6p21 obsahoval geny TAP2, TAP1, PSMB8 a PSMB9. Tyto geny jsou regulovány interferonem a hrají roli zpracování antigenu a jeho prezentaci na molekulách HLA 1. typu. Ovlivňují také produkci cytokinů a odpověď cytotoxických T-lymfocytů. Expres PSMB8 je zvýšena v periferních mononukleárních buňkách pacientů s IgA nefropatií (Coppo et al., 2009).

Třetí signál na chromosomu 6p21 zahrnoval geny HLA-DPA1, HLA-DPB1 a HLA-DPB2. Tento lokus je současně asociován se zvýšeným rizikem chronické hepatitidy B a systémové sklerózy.

Faktor H komplementu (kódovaný na chromosomu 1q31) hraje kritickou roli v tlumení alternativní cesty aktivace komplementu prostřednictvím inhibice C3 a C5 konvertázy. Funkce dalších proteinů příbuzných s faktorem H komplementu je méně jasná. Mutace, které vedou ke ztrátě funkce faktoru H komplementu, vedou k nekontrolované aktivaci C3, která se může projevit membranoproliferativní glomerulonefritidou typu 2. Jiné mutace genu pro faktor H komplementu mají za následek atypický hemolyticko-uremický syndrom, zatímco určité jiné běžné haplotypy faktoru H komplementu predisponují jedince k makulární degeneraci sítnice a k infekci meningokokem. V komentované studii byl z hlediska rizika vývoje IgA nefropatie protektivní haplotyp CFHR1,3Δ, tedy s delecí alespoň jedné z uvedených alel. Není ale jasné, jak může mít ztráta alely CFHR1 nebo CFHR3 ochranný účinek.

Velká oblast chromosomu 22q12.2 zahrnuje geny OSM a LIF, kódující cytokiny z rodiny IL-6 (onkostatin M a leukemia inhibitory factor), o nichž se předpokládá, že mohou hrát roli v slizniční imunitě a rozvoji zánětu. Aktivace onkostatinu M vyvolává u myši autoimunitní glomerulonefritidu (Esahi et al., 2009). Funkce dalších genů, jako je *HORMAD2* a *MTMR3*, není příliš jasná. Navíc, alela rs2412973, která má z hlediska rizika vývoje IgA nefropatie protektivní účinek, zvyšuje riziko časného vývoje nespécifického střevního zánětu a pacienti s ulcerózní kolitidou mají změněnou expresi genu *MTMR3* (Imielinski et al., 2009). Tyto souvislosti mohou být důležité z hlediska známé asociace mezi zánětlivými střevními onemocněními a IgA nefropatií. Protektivní alela *MTMR3* byla rovněž asociována s nižšími cirkulujícími koncentracemi IgA.

Úhrnně lze říci, že všechny nalezené (rizikové i protektivní) alely hrají roli v imunitní odpovědi. Je poměrně překvapivé, že nebyla nalezena asociace s žádným z genů ovlivňujících glykosylaci IgA, ani s žádným z „renálních“ genů. Alterace imunitní odpovědi příliš nevysvětluje ani glykosylační abnormality u pacientů s IgA nefropatií, ani selektivní postižení ledvin.

Je zajímavé, že některé alely, které se zdají být protektivní z hlediska IgA nefropatie, zřejmě zvyšují riziko jiných imunitně podmíněných nebo infekčních chorob. Tyto nálezy ukazují na selektivní tlak, který může působit různým směrem v různých populacích (např. dle výskytu různých infekčních patogenů).

I když komentovaná studie zřejmě identifikovala nejvýznamnější geny ovlivňující riziko vývoje IgA nefropatie, je pravděpodob-

né, že studium větších kohort může nalézt další geny přispívající k vývoji tohoto onemocnění. Takovéto studie zvyšující počty vyšetřených pacientů v rámci již sledovaných populací a zahrnující další dosud nestudované populace jistě budou v následujících letech probíhat. Lze očekávat, že tyto studie významně přispějí k lepšímu pochopení patogeneze IgA nefropatie a perspektivně pomohou nalézt účinnější metody léčby tohoto častého a bohužel velmi často progresivního onemocnění.

Literatura

- Barcellos LF, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet* 2009;5:e1000696.
- Coppo R, et al. Upregulation of the immunoproteasome in peripheral blood mononuclear cells of patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009;75:536–541.
- Esashi E, et al. Oncostatin M deficiency leads to thymic hypoplasia, accumulation of apoptotic thymocytes and glomerulonephritis. *Eur J Immunol* 2009;39:1664–1670.
- Feehally J, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1791–1797.
- Imielinski M, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2009;41:1335–1340.

Stanovení glomerulární filtrace u nefrotického syndromu

Hofstra JM, Willems JL, Wetzels JFM. Estimated glomerular filtration rate in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:550–556.

Je známo, že jak plazmatická koncentrace kreatininu, tak výpočtové rovnice pro stanovení glomerulární filtrace (GF) s využitím této veličiny jsou v současné době nejčastějšími metodami užívanými k výpočtu či lépe odhadu GF. Pro jednoduchost se v poslední době často užívá tzv. zkrácená rovnice MDRD pro výpočet GF. U nemocných s nefrotickým syndromem se však mění metabolismus kreatininu i jeho vylučování močí. Významnou negativní roli hraje hypalbuminémie v důsledku velké proteinurie.

Cílem komentované studie bylo srovnání výsledků stanovení glomerulární filtrace pomocí odhadnuté GF (eGF) z MDRD rovnice se čtyřmi proměnnými a eGF z MDRD rovnice se šesti proměnnými se stanovením GF pomocí cystatinu C (CysC) a β_2 -mikroglobulinu.

Finální retrospektivní analýza se uskutečnila v souboru 142 nemocných s mediánem věku 48 ± 15 let, plazmatickou koncentrací kreatininu $101 \mu\text{mol/l}$ ($42\text{--}368 \mu\text{mol/l}$) a albuminu $28,0 \text{ g/l}$ ($10,0\text{--}47,0 \text{ g/l}$), proteinurií $6,4 \text{ g/den}$ ($0,03\text{--}37,9 \text{ g/den}$), eGF-MDRD $65,4 \text{ ml/min}$ ($15\text{--}165 \text{ ml/min}$), β_2 -mikroglobulinem $3,43 \text{ mg/l}$ ($0,7\text{--}13,8 \text{ mg/l}$) a CysC $1,14 \text{ mg/ml}$ ($0,56\text{--}4,0 \text{ mg/ml}$). Všichni pacienti byli bělošského původu a nebyli zde žádní diabetici. V bioticky verifikované diagnóze bylo 66 nemocných s membránózní glomerulonefritidou (GN), dalších 22 mělo primární segmentální glomerulosklerózu, 23 IgA nefropatii, 11 minimální změny a 20 zbývajících mělo jinou diagnózu.

Z celkového počtu mělo 80 nemocných klinicky vyjádřený nefrotický syndrom s hypalbuminémií $< 30 \text{ g/l}$ a proteinurií $> 3,5 \text{ g/den}$. Pouze 15 nemocných mělo proteinurii $< 1 \text{ g/den}$. Celkem 66 % nemocných bylo léčeno inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II. Vyřazení byli pacienti léčení imunosupresí, včetně kortikosteroidů.

Dle očekávání byla zjištěna hyperbolická závislost jak mezi eGF, tak β_2 -mikroglobulinem i cystatinem C. Při mnohorozměrné analýze se plazmatická koncentrace albuminu jevila jako nejvýznamnější prediktor korelace mezi eGF (MDRD rovnice se čtyřmi proměnnými) a CysC, jakož i β_2 -mikroglobulinem. V přítomnosti hypalbuminémie byla eGF o 30–40 % vyšší, než by odpovídalo hodnotám

CysC a β_2 -mikroglobulinu. Tyto nálezy byly analogické, jestliže byla aktuálně použita rovnice CKD-EPI, a to jak pro CysC, tak pro současně užitě hodnoty kreatininu a cystatinu. Naproti tomu plazmatická koncentrace albuminu neovlivnila korelaci mezi eGF a CysC či β_2 -mikroglobulinem při použití výpočtu MDRD se šesti proměnnými.

Závěr studie poukazuje na významnou diskrepanci při stanovení glomerulární filtrace výpočtem u nemocným s nefrotickým syndromem (a tedy hypalbuminémií) při nyní často užívaném, zkráceném výpočtu MDRD (čtyři proměnné veličiny: plazmatická koncentrace kreatininu, hmotnost, věk, pohlaví, rasa) ve srovnání s původní klasickou rovnicí, kde dalšími proměnnými byly hodnoty plazmatického albuminu a dusíku močovinny.

U nemocných s vyjádřenou hypalbuminémií by se proto zkrácená verze MDRD neměla pro riziko nadhodnocení GF samostatně používat.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Cílem všech výpočtových vzorců je odhad glomerulární filtrace bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Další možnou chybou je nepřesné stanovení kreatininu. Obecně platí, že malá chyba ve stanovení koncentrace kreatininu se projeví velkou chybou odhadu GF.

V současné době se vedou diskuse o stanovení kreatininu s cílem eliminovat interference stanovení. Výpočtové metody odhadu eGF, které vycházejí ze stanovení sérového kreatininu, jsou ovlivněny svalovou hmotou, nutricí a přítomností Jaffe-pozitivních chromogenů (např. glukóza, kyselina askorbová, kyselina močová, acetacetát, pyruvát).

Výpočtové metody pro odhad eGF vycházející ze stanovení sérového kreatininu lze použít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. Při náhlých změnách renální funkce jsou nepoužitelné.

Přesné stanovení glomerulární filtrace výpočtem bez přesného sběru moči a ze základní biochemické proměnné, tj. plazmatické koncentrace kreatininu, proto představuje stále nevyřešený problém. Na straně jedné je požadavek na co nejpřesnější výpočet, na straně druhé snaha omezit náročnost vyšetření a provádět je ve velkých sériích. Je třeba připomenout, že původní rovnice vytvořená Leveyem a spol. byla určena pro chronicky nemocné ve stadiu CKD 3–4, kteří byli dlouhodobě léčeni konzervativně nízkobílkovinnou dietou. Podmínkou dokonce bylo, že hodnoty kreatininu se v průběhu tří měsíců po sobě významněji nemění. Již z toho je zřejmé, že výpočet nebyl vhodný pro rychlé změny při akutní stavech. Další opakovaně diskutovaný problém je se stanovením kreatininu v plazmě/séru, o němž je známo, že může být ovlivněn více faktory – od léčiv a hydratace až po metabolické faktory spojené s příjmem proteinů a metabolismem vlastní svalové tkáně. Tato původní rovnice měla šest proměnných a byla do ní z hlediska biochemického vedle kreatininu začleněna též hodnota albuminu a dusíku močovinny.

$$\text{MDRD}_{\text{Sl}} \text{ eGF (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 2,83 \times (S_{\text{kr}} \times 0,0113)^{-0,99} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{\text{urea}} \times 2,8)^{-0,170} \times (S_{\text{alb}} \times 0,1)^{0,318} \times 0,762 \text{ (ženy)} \times 1,18 \text{ (černošská populace)}$$

Nověji upraveno dle doporučení České nefrologické společnosti a České biochemické společnosti:

$$\text{MDRD}_{\text{Sl}} \text{ eGF (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 90,4755 \times (S_{\text{kr}})^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{\text{urea}})^{-0,170} \times (S_{\text{alb}})^{0,318} \times 0,762 \text{ (ženy)} \times 1,18 \text{ (černošská populace)}$$

Věk je vyjádřen v letech, S_{kr} v $\mu\text{mol/l}$, S_{urea} v mmol/l a S_{alb} v g/l .

Ve snaze dále výpočet zjednodušit byly vypracovány úpravy původního vzorce, z nichž největšího rozšíření doznala tzv. zkrácená formule, která má vedle hodnoty kreatininu jen základní jednoduše a levně zjistitelná data: věk, hmotnost, pohlaví a rasu (čtyři proměnné). Je zaměřena na stanovení glomerulární filtrace především u běžné populace. K těmto poznatkům se připojila i iniciativa České nefrologické společnosti a České biochemické společnosti, které upravené rovnice doporučily ke standardnímu stanovení (u nekomplikovaných nemocných):

$$eGF \text{ (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 491,2453 \times (S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

Při použití standardizované metody stanovení kreatininu má rovnice modifikovaný tvar:

$$eGF \text{ (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 462,7213 \times (\text{stand } S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

V komentované studii si autoři položili otázku, zda lze tuto rovnici použít k adekvátnímu odhadu glomerulární filtrace též u nemocných s nefrotickým syndromem s výraznou hypalbuminémií.

V souboru 142 nemocných s biopsicky ověřenými primárními chronickými glomerulopatiemi (nebyli zde zahrnuti diabetici) srovnávali výpočtovou formuli zkrácenou (4 parametry) a klasickou (6 parametrů) se stanovením glomerulární filtrace pomocí cystatinu C a β_2 -mikroglobulinu. Již v úvodu autoři ve shodě s literaturou dokládají, že za situace metabolicky labilního nefrotického syndromu je samotné stanovení kreatininu méně přesné. Navíc může dojít k významné změně i renálního metabolismu kreatininu a jeho změněné (zvýšené) distální sekreci. Proto všechny výpočtové rovnice využívající kreatinin u nemocných s nefrotickým syndromem mohou být již z tohoto aspektu nepřesné.

Při mnohorozměrné analýze pak prokázali, že výpočet eGF se čtyřmi proměnnými nadhodnocuje GR zjištěnou pomocí CysC, event. β_2 -mikroglobulinu o 30–40 %, a je tudíž pro tyto nemocné nevhodný. Při použití výpočtového vzorce se šesti proměnnými včetně hodnoty albuminu byla korelace se stanovením eGF pomocí CysC a β_2 -mikroglobulinu těsnější, nicméně též rozdílná. Obě korelace mezi eGF podle MDRD4 i MDRD6 a CysC a β_2 -mikroglobulinem měly hyperbolický charakter.

Omezujícím faktorem studie je stanovení standardu glomerulární filtrace s užitím CysC i β_2 -mikroglobulinu, což není přijímáno bez výjimek. Základním standardem vyšetření GF je stále clearance inulinu/polyfruktosanu.

Závěrem lze konstatovat, že studie znovu upozorňuje na fakt, že výpočet eGF pomocí MDRD, zvláště pak ve zkrácené formuli se čtyřmi proměnnými, může být zatížen značnou chybou a neměl by se užívat za situace metabolické nerovnováhy organismu.

U nemocných s nefrotickým syndromem a vyjádřenou hypalbuminémií je významné riziko nadhodnocení GF.

Literatura

- Branten AJW, Vervoot G, Wetzels JFM. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:707–711.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254.
- Stevens LA, Coresh J, Schmidt CH, et al. Estimation GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395–406.

Jaká je nejlepší alternativa k inulinové clearance při stanovení glomerulární filtrace u nemocných s dekompenzovanou alkoholickou cirhózou?

Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis? *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:3569–3575.

Alkoholická cirhóza je nejčastější příčinou vedoucí k transplantaci jater (okolo 30 %). Četné studie ukazují, že jednou z nejčastějších komorbidit u nemocných s jaterní cirhózou je chronické onemocnění či dokonce selhání ledvin. To postihuje 15–50 % nemocných s těžkou cirhózou před transplantací. Postižení ledvin současně negativně ovlivňuje i prognózu nemocných po transplantaci jater. Vedle přímého hepato-renálního postižení může u těchto nemocných hrát významnou roli i zvýšená prevalence diabetes mellitus.

Jak známo, k výpočtu glomerulární filtrace (GF) může být užito více vzorců, jeden z prvních je výpočet clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta (CG), v poslední dekádě modifikace e-MDRD. Tyto výpočty však mohou být u nemocných s jaterní cirhózou zatíženy značnou chybou a mohou mylně vést k závěru o relativně dobré úrovni renální funkce před transplantací jater.

Cílem komentované studie proto bylo srovnat validitu hodnoty clearance kreatininu, resp. glomerulární filtrace stanovené výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta nebo dle zjednodušené MDRD formule, se současně stanovenou hodnotou clearance inulinu.

V předchozí studii autoři srovnávali renální funkce u cirhotiků před transplantací jater stanovením plazmatické koncentrace kreatininu, clearance kreatininu se sběrem moči za 24 hodin a výše uvedené výpočty dle CG a MDRD. Všechny tyto metody jsou však u cirhotiků zatíženy metodicky značnou chybou, a proto bylo obtížné definovat, která z uvedených metod má srovnávací validitu pro ostatní.

V současné studii bylo vyšetřeno 148 konsekutivních kandidátů k transplantaci jater s dekompenzovanou jaterní cirhózou (třída C v Child-Pughově klasifikaci), u nichž byla v období červen 2004 až červen 2008 vyšetřena inulinová clearance. Šlo o retrospektivní kohortovou studii z jednoho centra.

Průměrná hodnota GF měřená pomocí inulinové clearance byla $76,9 \pm 28$ ml/min/1,73 m² a ve srovnání se zdravou populací byla snížena o 34 %. Z těchto nemocných pak 26,3 % mělo GF v rozmezí 30–59,9 ml/min/1,73 m², naopak 39,2 % mělo měřenou GF ≥ 90 ml/min/1,73 m² a pouze 4,1 % mělo takto měřenou GF < 30 ml/min/1,73 m².

Průměrné hodnoty eGF stanovené pomocí výpočtu dle Cockcrofta a Gaulta byly $98,7 \pm 32,0$ ml/min/1,73 m² (šlo o výpočet clearance kreatininu). U korelace mezi hodnotou eGF stanovenou CG a měřenou hodnotou pomocí clearantci inulinu (Cin) byla hodnota Pearsonova koeficientu $r = 0,784$.

Průměrná hodnota eGF-M vypočítaná ze zjednodušené MDRD formule činila $99,4 \pm 34,0$ ml/min/1,73 m² a korelace k změřené GF pomocí inulinové clearance vyjádřená Pearsonovým koeficientem byla $r = 0,751$. Při poklesu GF pod 60 ml/min/1,73 m² (celkem 45 nemocných) činily rozdíly v absolutních hodnotách pro MDRD 19 ± 25 ml/min a 21 ± 19 ml/min pro výpočet dle CG. Významný rozdíl byl pro MDRD zjištěn až u 40 % nemocných a při výpočtu dle CG u 33 % nemocných.

Současná studie demonstruje velmi významné nadhodnocení GF při stanovení pomocí MDRD i CG u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Pro přesné měření je nutné užít stanovení pomocí standardní metody, jako je clearance inulinu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedená studie řeší významnou otázku přesnosti stanovení úrovně renálních funkcí před transplantací jater u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Většina autorů se shoduje v závěru, že clearance kreatininu se sběrem moči je u ascitické formy cirhózy velmi nepřesná, neboť diurnální rytmus diurézy je výrazně alterován. Současně je pro závažnou poruchu jaterní funkce porušena i metabolická clearance kreatininu. Významnou roli mohou hrát i užívaná diuretika, která ovlivňují natrio-kaliovou homeostázu, retenci sodíku a jeho redistribuci. Přesnější měření touto metodou lze provést pouze u stabilizovaných nemocných bez ascitu či jiné transsudace tekutin.

Závažnou chybou je zatíženo i samotné stanovení plazmatické či v našich laboratořích sérové koncentrace kreatininu, která bývá často nižší, než by odpovídalo hodnotě renální funkce, a to i z důvodů úbytku svalové hmoty těchto nemocných. Také zařazování dekompenzovaných cirhotiků s ascitem dle KDOQI je nepřesné a neodpovídá stupni snížení renální funkce. Změny v kratších časových intervalech se mohou objevit i se změnami funkcí, především relativní renální hypoperfuzí s toxickým vlivem substancí retinovaných při dekompenzované cirhóze (např. fenoly či amoniak).

Stanovení glomerulární filtrace těchto pacientů jednoduchými výpočetními metodami (ve studii modelově užity výpočty dle Cockcrofta a Gaulta či zkrácená verze MDRD) je proto velmi nepřesné. Hlavním důvodem je to, že základní proměnnou pro všechny vzorce je stanovení sérové koncentrace kreatininu, a to je zde nepřesné, arteficiálně nízké. Proto jsou všechny výpočty zatíženy systémovou chybou.

Z hlediska klinické praxe se nabízejí metody izotopové, clearance inulinu a stanovení cystatinu C.

Jak ukazují některé studie, izotopové metody jsou také zatíženy značnou chybou danou změnou metabolickou clearance izotopu při sekvestraci tekutiny v oblasti splanchnické se změnou extrarenální clearance těchto látek.

Nejpřesnější metodou, použitou též v komentované studii jako tzv. zlatý standard, je stanovení clearance inulinu/polyfruktosanu. Inulin/polyfruktosan se po podání i.v. v glomerulech volně filtruje a při dalším průchodu tubuly není ani resorbován, ani nemá další sekreci, jeho profiltrované množství se tedy dále nemění.

Nevýhodou vyšetření je požadavek na přesné standardní provedení (prehydratace, bolus dávky dle tělesné hmotnosti a udržovací dávka v infuzi dle odhadnuté hodnoty GF, přesné odběry krve a moči v časových intervalech, časová a prostorová náročnost vyšetření). Je zde nutný přesný sběr moči v jedno- a dvouhodinových intervalech, což může být u nemocných s ascitickou cirhózou obtížnější (před vyšetřením se vynechávají diuretika). Toto vyšetření lze provést tzv. metodou bez sběrů moči, jen s krevními odběry.

Jinou metodou ke stanovení renální funkce u nemocných s cirhózou a ascitem je užít cystatinu C.

Koncentrace cystatinu C v séru se užívá i při rychlých změnách GF (nejlepší korelace s GF je do úrovně lehčího poškození tubulární funkce).

Cystatin C je polypeptid, který patří do velké rodiny inhibitorů cysteinových proteáz. Tato látka je vytvářena všemi jadernými

buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycována tubulárními buňkami (převážně proximální tubulus). Molekuly cystatinu C, které pronikly do nitra tubulárních buněk, však jsou v jejich nitru metabolizovány, takže do peritubulární extracelulární tekutiny žádný cystatin C nepřechází. Výsledkem toho je, že očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je přímo úměrné glomerulární filtraci.

Pro výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá např. rovnice dle Grubba:

$$GF \text{ (ml/s)} = 1,4115 \times S_{\text{cyst}}^{-1,680} \times F$$

S_{cyst} = koncentrace cystatinu C v mg/l⁻¹

děti do 14 let – $F = 1,384$

muži – $F = 1$

ženy – $F = 0,948$

Tento výpočet je vhodný používat pro pacienty s GF > 0,3 ml/s.

Sérové koncentrace cystatinu C (S_{cyst}) jsou v průběhu 24 hodin téměř konstantní. Výpočet GF pomocí koncentrace cystatinu C v séru nelze použít při podávání glukokortikoidů (zvyšují koncentraci cystatinu C v závislosti na dávce), u pacientů s nekompenzovanou hypertyreózou (zvýšení cystatinu C) či hypotyreózou (snížení cystatinu C), u pacientů s progresí melanomu, lymfoproliferativních procesů a kolorektálního karcinomu (zvýšení cystatinu C). Řada prací nasvědčuje tomu, že sérové koncentrace cystatinu C se zvyšují při malém poklesu GF dříve než S_{kr} , a proto je tato látka považována za citlivější indikátor mírného poklesu GF. Za normálních okolností se tedy veškerý profiltrovaný cystatin zpětně vsřebává, jeho náleze v definitivní moči ukazuje na tubulopatii.

Dle některých studií je validita stanovení glomerulární filtrace i u nemocných s ascitickou cirhózou větší než výpočty či stanovení užívající kreatinin a za standardních podmínek, kdy není přítomen významnější katabolismus, se mohou blížit přesnosti stanovení clearance inulinu.

Literatura

- Gonwa TA, Jennings I, Mai ML, et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: Evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301–309.
- Henriksen JH, Brochner-Mortensen J, Malchow-Moller A, et al. Over-estimation of GFR by single injection 51CrEDTA plasma clearance determination in patients with ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:279–284.
- Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: Renal function assessment in cirrhosis – difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:969–978.
- Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, et al. Calculation of GFR based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006;22:660–664.
- Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, et al. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1169–1176.

Dávkování antibiotik u kriticky nemocných s potřebou náhrady funkce ledvin – složitá teorie, empirická praxe

Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:226–235.

Časná a správně zvolená (ve smyslu volby typu a dávky) antimikrobiální léčba patří mezi nejdůležitější faktory přežití kriticky nemocných pacientů ohrožených sepsí. Přesto zůstává jednou z nejobtížnějších výzev pro intenzivisty. Správné dávkování antibiotik (ATB) je všeobecně komplikované u kriticky nemocných.

Důvodem je řada patofyziologických změn, zahrnujících zvýšený distribuční objem, sníženou vazbu na bílkoviny a změněnou jaterní clearance léčiv. Situace je ještě komplikovanější, pokud je při volbě dávky ATB nutno navíc zohlednit současnou sníženou renální clearance léčiv a jejich případnou eliminaci způsobenou různými metodami a různou intenzitou mimotělních očišťovacích metod (RRT, renal replacement therapy). Kromě komplikovaných farmakokinetických proměnných jsou nefrologové i intenzivisté konfrontováni s další bariérou – nedostatkem klinických studií, které by umožnily vést strategii ATB léčby na podkladě solidních důkazů. Dosud provedené analýzy trpí řadou nedostatků – jsou obvykle prováděny na velmi malé, heterogenní populaci kriticky nemocných, předmětem studia jsou jen vybrané druhy ATB a výsledky často není možné extrapolovat na jiné modality RRT či na jiné dávky RRT. Vodítkem pro klinickou praxi mohou být souhrnné články, jejich kvalita a klinická využitelnost je však velmi variabilní. *Nature Review Nephrology* v letošním roce přináší přehledový článek, který očekávání kliniků v řadě ohledů uspokojuje. Předmětem tohoto článku je stručný výběr z původního článku doplněný komentářem autora.

Jedním z nejdůležitějších parametrů, který ovlivňuje farmakokinetiku u kriticky nemocných, je distribuční objem. Sepse je typickým onemocněním, kdy v důsledku zvýšené kapilární propustnosti dochází k významnému úniku tekutin do intersticia. Současná nevyhnutelnost velkoobjemové tekutinové resuscitace vede k výraznému zvětšení objemu extravaskulární tekutiny a tím i distribučního objemu. Anurie provázející akutní poškození ledvin (AKI) tento fenomén dále potencuje. Důsledkem je skutečnost, že distribuční objem hydrofilních ATB (aminoglykosidy, β -laktamová ATB, glykopeptidy) se u těchto nemocných značně liší od údajů převzatých z farmakokinetických studií zdravé populace. Zvýšení distribučního objemu může mít při nesprávném dávkování za následek subterapeutické plazmatické koncentrace těchto ATB. Dávkování ATB je nutno přizpůsobit nejen v úvodu, ale i během dalšího pobytu na jednotce intenzivní péče. Klinické zlepšení je obvykle spojeno s rezolucí otoků, a tím i se snížením distribučního objemu. Podobně korekce kumulativní bilance prostřednictvím RRT povede ke změnám v distribučním objemu. Další z klíčových proměnných je pokles vazby ATB na plazmatické proteiny. Tento pokles je způsoben poklesem produkce bílkovin a současně jejich únikem extravaskulárně. U pacientů s AKI se na snížené vazebné kapacitě bílkovin může podílet i urémie. Některé uremické toxiny totiž mohou kompetitivně vazebné místa plazmatických bílkovin obsadit. AKI provázející sepsi není spojeno pouze se sníženou glomerulární filtrací, ale rovněž s narušenou tubulární sekrecí a reabsorpcí. Dávkování ATB tak může být ovlivněno způsobem, který obvykle není brán v úvahu. Například fluconazol podléhá významné reabsorpci ve zdravých ledvinách. Významná porucha tohoto procesu v průběhu těžkého AKI může znamenat nutnost podávání neadjustovaných nebo dokonce vyšších dávek než u nemocných s normální funkcí ledvin.

Všeobecně platí, že léky, které jsou eliminovány ledvinami, budou eliminovány i během RRT. Mezi snadno odstranitelné látky patří ATB s malou molekulární hmotností, malým distribučním objemem (< 1 l/kg) a malou vazbou na bílkoviny. I když snížení vazby na bílkovinu (velmi častý fenomén u kriticky nemocných) zvyšuje distribuční objem, eliminace je rovněž zvýšená, protože více volného léku je dostupného pro odstranění ledvinami nebo RRT. Metody RRT se však velmi liší, a tak výsledný vliv na eliminaci léčiv může být velmi variabilní. Mezi faktory, které mohou ovlivnit clearance léčiv, patří princip očišťování (konvekce, difuze,

kombinace obou), typ membrány (povrch, velikost pórů, ultrafiltrační koeficient, adsorpční vlastnosti, prediluční vs. postdiluční uspořádání u kontinuálních metod). Nejdůležitějším činitelem, ovlivňujícím odstranění léčiv, je však dávka RRT, tj. velikost objemu efluentu. Ten je určen nejen nastavením (ml/kg/h), ale i dobou trvání RRT. Velikost dávky se v posledním desetiletí významně zvýšila, a proto není možné přejímat doporučení, která vzešla ze starších studií. Například vydání *Drug Prescribing in Renal Failure* z roku 2007 jsou založena na doporučeních, která vycházejí z dávky kontinuálních metod 2 l/h. To znamená, že tato doporučení nelze aplikovat na situace, kdy se používají vyšší (nebo naopak nižší) dávky CRRT.

Úspěšná ATB léčba u pacientů s AKI nevyžaduje jen farmakokinetické úvahy. Pozornost musí být soustředěna rovněž na farmakodynamické aspekty. Většinu ATB lze rozdělit do dvou farmakodynamických kategorií. První skupinou jsou ATB, jejichž účinek je závislý na čase (time-dependent ATB), bez post-antibiotického efektu (β -laktamová, glykopeptidy, makrolidy, linkosamidy, linezolid). U těchto léčiv je pro dobrou účinnost a minimalizaci rizika vzniku rezistence rozhodující co nejdelší doba, kdy se plazmatická koncentrace léku pohybuje nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu. Druhou skupinou jsou ATB, jejichž účinek je závislý na koncentraci (concentration-dependent). U nich je rozhodující poměr maximální plazmatické koncentrace k MIC (aminoglykosidy, colistin, metronidazol). Oba předpoklady je vhodné uplatnit pro potřebu farmakodynamiky chinolonů (AUC/MIC). V případě time-dependentních ATB mohou metody RRT odstranit významné množství β -laktamových ATB. Jejich účinek lze optimalizovat prodloužením intermitentní infuze či kontinuálním podáváním. Příkladem ATB, která byla takto testována, jsou meropenem a ceftazidim. Kontinuální infuze meropenemu (nasyčovací dávka 500 mg, udržovací 2 g/24 h) a ceftazidimu (2 g nasyčovací dávka, udržovací 3 g/24 h) účinně udržovaly koncentraci testovaných ATB nad čtyřnásobkem MIC. Není-li kontinuální podávání možné, je vhodné k udržení sérové koncentrace po úvodním neadjustovaném bolusu zvážit častější podávání menších udržovacích dávek. Ideálním přístupem by bylo monitorování terapeutických koncentrací, které je však t.č. pro β -laktamová ATB rutinně nedostupné. Snaha dosáhnout maximálního účinku u koncentracně-dependentních ATB je u nemocných vyžadujících RRT spojena s rizikem toxicity. U intermitentních metod někteří autoři doporučují podávat dávku ATB před procedurou a tu využít ke korekci přetrvávající vysoké koncentrace (např. aminoglykosidů). Problémem podávání ATB tohoto typu je variabilita RRT, které jsou často z řady důvodů přerušovány. Pokud má být načasování podání ATB sladěno s RRT, je nezbytné, aby dialýza byla zahájena každý den vždy ve stejný čas.

Strategie ATB léčby u těchto komplikovaných pacientů musí být vždy individualizována. Individualizovaná na proměnné pacienta (tělesná hmotnost, volum status), proměnné RRT (dávka, membrána, modalita) a na vlastní účinnou látku (farmakokinetika, farmakodynamika). Prakticky ve všech situacích dosáhneme standardní nasyčovací dávkou žádoucí sérové koncentrace, a to bez nutnosti přizpůsobení funkce ledvin nebo současně léčbě některou z metod RRT. Monitorace koncentrací by měla být využita ve všech případech, kde je to dosažitelné. Orientační dávkování pro nemonitorovatelná ATB jsou uvedena v tabulce. Je vhodné počítat i s rebound fenoménem, tj. zvýšením koncentrací po ukončení RRT a redistribuci ATB z tkáňového do intravaskulárního kompartmentu. Čerpání informací z literatury je vhodné, ale klinická situace musí být srovnatelná s populací a technikou RRT užitou v dané studii. Přehledná doporučení uvádějící individualizované

Tab. Dávkování ATB u pacientů s AKI				
Účinná látka	Aronoff et al.*	Trotman et al.†	Heintz et al.‡	Sanford Guidell
Ciprofloxacin	400 mg à 24 h	200–400 mg à 12 h	400 mg à 12–24 h	200–400 mg à 24 h
Meropenem	1–2 g à 12 h	1 g à 12 h	1 g LD, dále 0,5–1 g à 8–12 h	1 g à 12 h
Piperacillin-tazobactam	4,5 g à 8 h	2,25–3,375 g à 6 h	2,25–3,375 g à 6 h	2,25 g à 6 h
Vancomycin	1 g à 24–96 h	15–20 mg/kg LD, dále 1 g à 24 h	15–25 mg/kg LD, dále 10–15 mg/kg à 24 h	500 mg à 24–48 h

* Doporučení jsou založena na dávce dialyzátu/ultrafiltrátu/efluentu 2 l/h.

† Doporučení pro pacienty na kontinuální hemodialýze s dávkou 1 l/h.

‡ Doporučení pro pacienty na kontinuální hemodialýze s dávkou 1–2 l/h.

LD – Dávka není uvedena.

LD – nasycovací úvodní dávka; RRT – renal replacement therapy

dávkování u pacientů na kontinuálních metodách RRT byla nedávno publikována (Choi, 2010).

Klíčové body

- Změny farmakokinetiky léku u kriticky nemocných s AKI a léčených různými technikami RRT znemožňují standardizované dávkování ATB.
- Většina kriticky nemocných s AKI vyžaduje navzdory snížené renální clearance vyšší dávky ATB, především v případě život ohrožujících komplikací.
- Rozhodnutí o dávce léku musí zahrnovat farmakodynamické i farmakokinetické úvahy.
- Je-li dávkování přejímáno z publikovaných doporučení, je nezbytné se vždy ujistit, že doporučení jsou aplikovatelná na konkrétní klinickou situaci, resp. pacienta.
- Hybridní formy RRT vyžadují stejné změny v dávkování ATB jako v případě kontinuálních technik. Pro hybridní techniky musí být navíc zvaženo načasování dávky.

■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.,
MUDr. Jaroslav Raděj**

Respektování farmakokinetiky a farmakodynamiky je stejně důležité jako správná volba léku. Dávkování mimo terapeutický interval vede na jedné straně k selhání léčby, na druhé straně k její toxicitě, v obou případech se zdravotními i ekonomickými důsledky. Dávkování některých léčiv lze snadno řídit dle jejich bezprostředně sledovatelné farmakodynamiky (např. katecholaminy, inzulin apod.), u ostatních látek je účinek léčby patrný po dnech či týdnech („tichý“ farmakodynamický profil). V těchto případech je nutné spoléhat se na doporučené dávkování, pokud není možné přímé monitorování koncentrace účinné látky (typicky antimikrobiální léky). Neadekvátní ATB léčba má za zřetelný důsledek vyšší mortalitu kriticky nemocných. Rozhoduje nejen účinné pokrytí vyvolávajícího agens, ale i dávka a délka antimikrobiální léčby. Vážným důsledkem neefektivní léčby je také nárůst bakteriální rezistence. Způsob eliminace léku a pravděpodobnost vylučování RRT lze odvodit na základě několika skutečností:

- Antimikrobiální léky lze rozdělit na látky hydrofilní a lipofilní. Hydrofilní látky (β-laktamová antibiotika, glykopeptidy, aminoglykosidy) jsou rozpustné ve vodě, nepřestupují buněčnou membránou a jejich distribuční objem je malý, blízký objemu extracelulární tekutiny. Lipofilní látky (makrolidy, fluorochinolony, tetracykliny, chloramfenikol, rifampicin, linezolid) pronikají do intracelulárního prostoru, jejich distribuční objem je mnohem větší.
- Platí, že hydrofilní látky jsou převážně vylučovány nezměněny ledvinami, zatímco lipofilní látky jsou převážně metabolizovány.
- Pro hydrofilní látky vylučované převážně ledvinami a méně významně non-renálně platí předpoklad, že budou podstatnou měrou odstraňovány i RRT.

- Existují výjimky: ceftriaxon a oxacilin, ač hydrofilní, jsou vylučovány žlučí a není předpoklad významného podílu vylučování RRT. Lipofilní levofloxacin a ciprofloxacin jsou vylučovány ledvinami i odstraňovány RRT.

Doporučení o způsobu dávkování léčiv u pacientů s renálním postižením a při intermitentní hemodialýze je běžnou součástí informace o přípravku. Intermitentní hemodialýza je sice vysoce účinná očišťovací metoda, ale trvání procedury i její frekvence je ve vztahu k relevantnímu odstranění látky z organismu nízká (pomalá redistribuce léku mezi tělesnými kompartmenty). Nepředstavuje tak vysoké riziko poddávkování, zejména načasujeme-li dávkovací interval na závěr procedury. Preparáty kombinované s inhibitory β-laktamázy, amoxicilin/kyselina klavulanová, cefoperazon/sulbactam a trimethoprim/sulfamethoxazol, jsou nevýhodné při renální dysfunkci i při potřebě náhrady funkce ledvin, jelikož každá ze složek je vylučována odlišným typem eliminace, a dochází tak k rozštěpu obou komponent. U ostatních potencovaných léčiv obě složky podléhají ledvininnému způsobu vylučování, poměr komponent se může změnit vlivem jejich odlišné rychlosti eliminace, nejde ale již o tak závažný problém. Obtížnější je doporučení úpravy dávkování antimikrobiálních léků u kriticky nemocných s potřebou kontinuálních metod RRT. Nepřetržitý průběh procedury za pomalé mezikompartmentové redistribuce léčiva může znamenat významnou účast metody na eliminaci léku.

Jak již bylo uvedeno výše, úvodní dávkovací režim není problémem. Tím se stává strategie udržovací léčby. V literatuře existuje řada schémat, resp. vzorců pro kalkulaci udržovací dávky. Všechny metody jsou však orientační, prakticky limitované a zatížené značnou variabilitou stavu pacienta a potřebou znalosti farmakokinetických proměnných. Časově nejméně náročný způsob odhadu úpravy dávkování je na základě informací získaných z přehledů publikovaných farmakokinetických studií. V české literatuře je praktický návod dostupný v kapitole P. Dostála „Dávkování farmak a kontinuální eliminační metody“ (Novák et al., 2008). Dalším vhodným zdrojem pro rozhodovací algoritmus je ročně aktualizovaný referenční manuál antimikrobiální terapie (Gilbert et al., 2010).

Přesné dávkování antimikrobiální látky u kriticky nemocného s AKI a RRT neznáme. Mezi další základní pravidla pro jejich bezpečné a účinné podávání patří:

- Volba ATB s ohledem na známá literární data, event. možnost monitorování plazmatické koncentrace.
- Přednost mají méně toxické látky.
- U pacientů vyžadujících CRRT je vhodné vyhnout se dvousložkovým preparátům, zejména amoxicilin/klavulanátu, cefoperazon/sulbactamu, trimethoprim/sulfamethoxazolu.
- Identifikovat látky s dominantní renální eliminací, které budou vyžadovat úpravu dávky s ohledem na renální postižení i vylučování CRRT.

- U „time-dependentních“ antibiotik upravujeme výši udržovací dávky, u „concentration-dependentních“ antibiotik upravujeme rozmezí dávkovacího intervalu.
- K odhadu úpravy dávkování u pacientů s AKI bez RRT lze využít aktuálně změřenou clearance kreatininu a informace výrobce, u anurických pacientů s CRRT s běžnou dávkou efluentu do 25 ml/kg/h lze hrubě aproximovat clearance kreatininu 10–25 ml/min, u vysokodávkované metody může činit clearance kreatininu zhruba 20–50 ml/min.
- Lze využít tabulky aktualizovaného manuálu *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* či obdoby.
- Dávkování musí být dostatečné, na horní hranici terapeutického rozmezí. Riziko neadekvátní antimikrobiální léčby je nepřipustné a převažuje nad rizikem toxicity léčby.

Literatura

Gilbert DN, et al (eds). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Antimicrobial Therapy, Inc 2010.

Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:2268–2282.

Novák I, Matějovič M, Černý V. Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči. Praha: Maxdorf, 2008.

Použití statinů i u nemocných s CKD zlepšuje přežívání po infarktu myokardu

Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, for SWEDEHEART. Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction. *Kidney Int* 2011;79:997–1004.

Pacienti po akutním infarktu myokardu (AIM) by měli být podle všech dostupných doporučení léčeni statiny z důvodu snížení rizika recidivy AIM, ale i jiných kardiiovaskulárních (KV) komplikací, jako jsou cévní mozkové příhody (CMP) či náhlá srdeční smrt. Pokud se u této skupiny nemocných současně vyskytuje chronické renální onemocnění (CKD), je riziko těchto komplikací výrazně zvýšeno a roste exponenciálně v závislosti na zhoršování renální funkce. Ani nemocní po transplantaci ledviny nejsou vyjmuti z tohoto zvýšeného rizika. I když mají dobrou funkci transplantované ledviny, podílí se na zvýšeném KV riziku podávání imunosupresivní terapie či přetrvávající anémie.

Ačkoli již existuje řada *post hoc* analýz renomovaných studií, které prokazují pozitivní účinek statinů u nemocných po AIM trpících současně mírně či středně těžce sníženou renální funkcí, je s podivem, že v obecné lékařské populaci stále panuje obava z jejich podávání v této situaci (Shepherd, 2008; Tonelli, 2004). O něco méně informací o léčbě statiny je u nemocných s těžkou renální nedostatečností nebo u nemocných podstupujících dialyzační léčbu. Cílem komentované studie bylo zmapovat používání statinů v sekundární prevenci AIM u velké kohorty nemocných ve Švédsku.

Do sledování bylo zařazeno celkem 42 814 nemocných, kteří prodělali AIM v období 2003–2006 a kteří byli zařazeni do databáze SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies). Podmínkou pro zařazení do studie byla informace o sérové koncentraci kreatininu (S_{kr}) nebo informace o probíhající dialyzační léčbě a současně negativní anamnéza týkající se užívání statinů. Cílem bylo u těchto nemocných zjistit mortalitu z jakékoli příčiny po roce sledování od proběhlého AIM. Aby byla zajištěna korektnost dodávaných dat, monitor studie navštěvoval vybrané nemocnice (každý rok

20 z 71 celkem dodávajících data), kdy v každé z nich náhodně zkontroloval záznamy od 30–40 nemocných. Shoda mezi daty zadávanými zdravotnickým zařízením do databáze a závěry monitora byla v 95 %. Hodnoty glomerulární filtrace (GF) byly kalkulovány podle vzorce MDRD. Informace o anamnestických datech, jako prodělaná CMP, demence, městnavé srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc či malignita, byly získány z Národního registru pacientů, který zaznamenává informace o diagnózách u všech nemocných, kteří jsou ve Švédsku propouštěni z nemocnice. Údaje o dialyzačním léčení pak byly získány ze Švédského renálního registru a informace o úmrtí a jeho příčině pak z Národního registru úmrtí.

Nemocní zařazení do studie byli rozděleni do pěti skupin podle úrovně renální funkce. Medián eGF byl 73 ml/min (při vyloučení chronicky dialyzovaných nemocných, jichž bylo 178). Čím nižší byla eGF, tím vyšší byl věk nemocných, byla u nich vyšší incidence KV komorbidit, např. diabetu (DM) a hypertenze, a také měli v anamnéze častěji nějaký revaskularizační výkon. V době propuštění bylo léčeno statinem celkem 67,2 % nemocných. Největší procento jich bylo ve skupině s eGF > 90 ml/min (81,2 %), nejméně ve skupině s eGF v rozmezí 15–29 ml/min (28,8 %) a ve skupině nemocných s eGF < 15 ml/min či dialyzovaných (30,7 %). Pozitivní ale bylo, že celkově se v průběhu čtyřletého sledování podíl nemocných léčených statiny zvýšil, a to ve všech skupinách; u skupiny s eGF < 15 ml/min či dialyzovaných to bylo z 22 % v roce 2003 na 36 % v roce 2006. To tedy signalizuje určitý posun v myšlení ošetřujících lékařů, kteří i u nemocných s nízkou eGF podávali statin z důvodu sekundární prevence KV komplikací. Důvodem pro nepodávání statinů u zbylých nemocných je nejspíše skutečnost, že jen u necelé poloviny z nich byly hlášeny hodnoty celkového cholesterolu v době přijetí do nemocnice (46,5 % neléčených mělo uvedenu vstupní hodnotu cholesterolu, zatímco k dispozici byla u 75,3 % nemocných ve větvi léčené statinem; $p < 0,001$). Ti, kteří byli statinem léčeni, měli také vyšší medián LDL cholesterolu v porovnání s neléčenými (3,3 vs. 2,6 mmol/l; $p < 0,001$) a více jich mělo LDL > 2,5 mmol/l (81,8 % léčených vs. 56,4 % neléčených).

Celková mortalita po roce od propuštění z nemocnice byla nejvyšší u nemocných s eGF < 30 ml/min, kteří současně nebyli léčeni statinem (47 %). Rozdíl v mortalitě mezi skupinami léčenými a neléčenými statinem v neadjustované regresní analýze byl signifikantní (5,0 % vs. 23,9 %; $p < 0,001$). Terapie statinem redukovala o 37 % celkové riziko úmrtí (HR 0,63; 95% IS 0,58–0,68; $p < 0,001$). Přestože podávání statinu významně klesalo u nemocných se sníženou eGF, bylo možné prokázat, že i u nemocných s CKD byla terapie statinem spojena s lepším přežíváním. U nemocných s eGF > 90 ml/min bylo riziko úmrtí oproti neléčeným sníženo o 47 % (HR 0,53; 95% IS 0,41–0,67; $p < 0,001$), u nemocných s eGF v rozmezí 60–89 ml/min bylo riziko úmrtí sníženo o 40 % (HR 0,60; 95% IS 0,52–0,68; $p < 0,001$), u nemocných s eGF v rozmezí 30–59 ml/min bylo riziko úmrtí sníženo o 33 % (HR 0,67; 95% IS 0,60–0,76; $p < 0,001$). Z terapie statinem profitovali ještě i nemocní s eGFR v rozmezí 15–29 ml/min (riziko úmrtí sníženo o 28 %; HR 0,72; 95% IS 0,56–0,94; $p = 0,016$). U skupiny nemocných s eGF < 15 ml/min a dialyzovaných pak rozdíl mezi léčenými a neléčenými z hlediska celkové mortality již nebyl signifikantní (HR 1,16; 95% IS 0,76–1,67).

Závěrem autoři tedy konstatují, že podávání statinů nemocným po AIM, kteří mají současně CKD stadia 1–4, je spojeno s lepším celkovým přežíváním nemocných po roce od propuštění z nemocnice. U nemocných s CKD 5 a 5D tento účinek prokázán nebyl.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je velkým přínosem zejména proto, že na poměrně velkém souboru nemocných po AIM ukazuje, že podávání statinů u nich snižuje významným způsobem celkovou mortalitu, a to i za situace, že mají značně sníženou renální funkci (CKD 1–4). Podobně jako jiné studie u dialyzovaných nemocných však neprokázala tento účinek u skupiny nemocných s CKD 5 a 5D. Ve studii 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Study) byla dokonce terapie statinem u dialyzovaných diabetiků spojena se zvýšeným výskytem CMP, ve studii AURORA pak u skupiny léčené statinem byl vyšší výskyt hemoragických CMP (Wanner, 2005; Fellstrom, 2009). Ani studie SHARP (srovnání kombinace simvastatin 20 mg + ezetimib 10 mg s placebem u nemocných s různými stupni CKD i na dialýze) neprokázala pozitivní vliv podávání kombinace léčby na snížení incidence AIM a úmrtí na ICHS. Nedostatečný účinek statinů na snížení celkové a KV mortality u dialyzované populace je vysvětlován tím, že u těchto nemocných se na cévních změnách podílí spíše mediokalcinóza než ateroskleróza, a dále že velká většina úmrtí je u nich způsobena náhlou smrtí v důsledku arytmií vyvolaných iontovými změnami (nejčastěji v prvních 24 hodinách po dialýze).

Studie u nemocných s CKD 1–3 naopak vesměs ukazují, že terapie statiny je bezpečná a spojená s poklesem celkové, ale především KV mortality v průměru o 20–35 %. Studie u nemocných s CKD 4 a CKD 5 (nedialyzovaných) ale chybí, a v tomto ohledu je proto komentovaný článek velmi cenný.

Z komentované studie však jednoznačně nevyplývá, zda snížení celkové mortality u léčených nemocných je dáno poklesem celkového (či LDL) cholesterolu, či pleiotropním účinkem statinů nezávislým na poklesu koncentrace cholesterolu. Kompletní data o lipidovém spektru nebyla totiž dostupná až u třetiny pacientů (častěji pak u těch se sníženou GF), takže z tohoto pohledu nelze údaje považovat za reprezentativní! Určitý trend ale lze vyzkoušet v tom, že statiny byly preskribovány zejména těm nemocným, kteří měli vstupně vyšší hodnoty celkového (či LDL) cholesterolu, a tudíž byli ve vyšším riziku.

Dalším velkým nedostatkem studie je skutečnost, že se autoři ve své analýze nezaměřili také na posuzování nežádoucích účinků podávání statinů, které jsou u nemocných s těžšími formami CKD popisovány častěji. Hlavním důvodem je nejspíše skutečnost, že data byla získávána retrospektivně z různých národních registrů, které poskytují jen omezená data a informace o hodnotách jaterních testů či dokonce myoglobinu.

Dyslipidémie u nemocných s CKD má lehce odlišné rysy od dyslipidémie u běžné populace. Běžným jevem zde bývá snížení HDL cholesterolu a vzestup VLDL a triglyceridů, zatímco celkový cholesterol a LDL cholesterol bývají normální či jen lehce zvýšené. Jiná situace je u nemocných po transplantaci ledviny, u nichž bývají kromě snížení HDL cholesterolu ostatní složky lipidového spektra zvýšeny. Vzhledem k tomu, že podávání statinů může být

u nemocných s CKD spojeno se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků, zejména elevace jaterních testů a rabdomyolýzy, doporučuje KDOQI redukovat dávku statinů u nemocných s CKD 4 a 5 na 50% dávky podávané u populace bez CKD. Celkové dávky statinů, které lze podávat u jednotlivých nemocných tedy závisí na: eGF, konkomitantní medikaci (interakce na úrovni cytochromu P-450) a metabolizaci daného statinu. Doporučené dávky jednotlivých statinů v závislosti na úrovni CKD jsou uvedeny s tabulce.

Literatura

- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448–1454.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.
- Olyaei A, Greer E, Santos RD, Rueda J. The efficacy and safety of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors in chronic kidney disease, dialysis and transplant patients. *CJASN* 2011; ePress on March 10, 2011.

Farmakokinetika thiosulfátu sodného u hemodialyzovaných pacientů

Farese S, Stauffer E, Kalicki R, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1447–1455.

Tématem článku je stanovení farmakokinetiky thiosulfátu sodného (STS, sodium thiosulfate) u hemodialyzovaných pacientů. Toto téma je aktuální, neboť STS se dnes již běžně podává u těžkých forem kalcifylaxe u pacientů v dialyzačním programu (Cicone, 2004), a přitom kinetické studie během hemodialýzy ani v mezidialyzačním období dosud provedeny nebyly, tj. schéma podávání léku je empirické.

Studováno bylo 10 chronicky hemodialyzovaných osob (HD), jimž byl STS podáván intravenózně celkem dvakrát, jedenkrát během hemodialýzy (ihned po zahájení druhé HD v týdnu) a jedenkrát v době mimo dialýzu (těsně po první hemodialýze v týdnu). Podaná dávka byla 8 g v 50 ml fyziologického roztoku, podaná během osmi minut. Dále bylo studováno devět zdravých dobrovolníků (kontrolní skupina), kteří STS dostali jednorázově intravenózně a jednorázově per os. Koncentrace STS v séru byla měřena specifickou a velmi citlivou chromatografickou metodou (HPLC).

Bazální koncentrace STS u zdravých dobrovolníků před podáním přípravku byla 5,5 μmol/l (SD 1,82), u dialyzovaných osob mírně vyšší (v průměru 7,1 μmol/l). Při první HD v týdnu, tj. bez podání STS, nebyl zjištěn rozdíl v koncentracích před a po HD (6,6 vs. 6,2 μmol/l), což znamená, že STS se v organismu kontinuálně tvoří. Tato tvorba byla u HD pacientů na podkladě změřených koncentrací v čase kalkulována na hodnotu 14,6 nmol/min/kg.

Renální vylučování u zdravých dobrovolníků bylo vysoké (1,86 ml/s/kg) a korespondovalo s funkcí ledvin. Kromě renální eliminace byl STS významně vylučován i non-renálně. Tato non-renální eliminace byla u zdravých dobrovolníků vyšší než u HD pacientů a představovala přibližně 50 % celkové eliminace. Významnou non-renální eliminaci potvrdila i skutečnost, že i když STS byl podán po ukončení první HD v týdnu, hodnota v krvi před druhou HD v týdnu byla jen nepatrně navýšena, a to přesto,

Tab. Doporučené dávky vybraných statinů v závislosti na úrovni CKD

Účinná látka (dávky v mg)	Stupeň CKD			
	1 a 2	3	4 a 5	Transplantovaní
Atorvastatin	10–80	10–80	10–80	10–20
Fluvastatin	20–80	20–80	10–80	10–40
Pravastatin	20–80	20–40	10–20	10–40
Rosuvastatin	10–40	10–20	5–10	5
Simvastatin	20–80	10–40	10–20	5–20

Zdroj: Olyaei et al., 2011.

že většina pacientů byla anurických. Plocha pod křivkou (AUC) však byla u HD pacientů významně vyšší než u zdravých osob.

Hemodialýza STS významně odstraňuje. Clearance STS během hemodialýzy byla 2,62 ml/min/kg. Nebyl zaznamenán žádný rebound, neboť 30 minut po ukončení HD byla koncentrace srovnatelná či dokonce nižší než koncentrace bezprostředně po HD. Proto pro kinetiku STS může být použit jednokompartmentový model. Přechod z krve do dialyzačního roztoku je zcela volný.

Perorálně podaný thiosulfát se prakticky nevstřebává (biologická dostupnost v průměru 7,6 %), což potvrzuje potřebu intravenózní aplikace v léčbě kalcifylaxe.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Thiosulfát sodný (STS, molekulová hmotnost 248) je dlouho známá látka, původně užívaná jako antidotum v léčbě otravou cyanátem. V poslední době přibývají pozitivní zkušenosti s užitím STS v léčbě kalcifylaxe.

Přesný mechanismus tohoto účinku není znám, ale je jisté, že je na více úrovních, kombinovaný (zvýšení rozpustnosti kalcia, antioxidační děje, indukce acidózy, další mechanismy). Zkušenosti s přípravkem některých našich pracovišť (dr. Chmelíčková, HDS Třebíč) jsou tyto: STS se podává ve flordních stadiích třikrát týdně (během každé hemodiafiltrace), vždy v dávce 100 ml 25% roztoku (což odpovídá jedné lahvičce přípravku), doba aplikace je jedna hodina. Po залечení se dávka postupně snižuje a aplikuje se ještě několikrát i po vymizení lézí. Přípravek lze objednat jako tzv. mimořádný dovoz; jeho orientační základní cena je 560 Kč (výrobce je firma Kohler-Chemie, Bensheim, Germany).

Ve studijním protokolu byly podány dvě dávky po 8 g, naředěné v 50 ml fyziologického roztoku, doba podání byla 8 minut. První dávka byla podána bezprostředně po dialýze. Druhá dávka naopak bezprostředně před HD a během navazující HD byla sledována eliminace. Protokol studie se tedy značně liší od empiricky zvolené praxe. Data však umožnila simulovat průběh koncentrací tak, aby odpovídal podané dávce 25 g.

Příčina špatné dostupnosti po podání per os není zcela jasná, předpokládá se rozložení sloučeniny v gastrointestinálním traktu. Je však jisté, že terapeutická cesta podání je parenterální.

Non-renální clearance, která představuje více než 50 % celkové eliminace u zdravých osob a u HD pacientů je jen nepatrně kvantitativně nižší, je pravděpodobně dána jaterní přeměnou na sulfát. Tato přeměna může probíhat i v jiných tkáních.

I když práce nepřináší přesný návod pro použití thiosulfátu u hemodialyzovaných pacientů, podává základní farmakokinetické informace, které lze shrnout následovně: thiosulfát je velmi špatně dostupný po per os podání a je třeba ho podávat intravenózně. Po podání je distribuován v tělesných tekutinách a následně vylučován podle kinetiky prvního řádu, tj. bez akumulace ve tkáních. Přibližně z poloviny je vylučován renálně, tato eliminace u hemodialyzovaných pacientů chybí. Přesto je podaná látka do příští hemodialýzy z krve odstraněna, což svědčí o významné extrarenální eliminaci, a představuje opodstatnění častého podání léku (např. po každé HD). Látka je dobře odstraňována dialýzou (je rozpustná a má malou molekulovou hmotnost), což představuje argument pro postdialyzační aplikaci či pro aplikaci až na konci HD, nikoli na jejím začátku.

Literatura

Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, et al. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104–1108.
Sowers KM, Haydens MR. Calcific uremic arteriolopathy Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longevity* 2010;3:109–121.

Transplantace ledviny u pacientů s ANCA vaskulitidou

Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation* 2011;91:1370–1375.

Většina rychle progredujících pauciimunitních glomerulonefritid se srpkou je spojena s přítomností cirkulujících protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA). Existují dva hlavní podtypy ANCA asociovaných vaskulitid (AAV): Wegenerova granulomatóza, v současnosti nazývaná granulomatóza s polyangiitidou, a dále mikroskopická polyangiitida. Nezvratné selhání funkce ledvin se vyvine u 20–40 % nemocných s touto diagnózou. Transplantace ledviny oproti dialýze představuje metodu léčby s lepší kvalitou života a delším přežitím. Relapsy ANCA vaskulitidy po transplantaci ledviny bývají také méně časté ve srovnání s dialýzou. Desetileté přežití nemocných s Wegenerovou granulomatózou činí 65 %. Není jasné, zda výskyt relapsů, který je po transplantaci častý, negativně ovlivňuje přežití štěpů i pacientů v porovnání s jinými nemocnými. Většina informací ale pochází od nemocných léčených cyklosporinem A, kdežto údaje od nemocných léčených moderní imunosupresí jsou vzácné. V malých retrospektivních studiích z jednotlivých center se ukazuje, že relapsy se vyskytují v rozpětí 4,7–8,6 %. Desetileté přežití štěpů bylo 70%. Přítomnost ANCA protilátek nesouvisela s potransplantačním průběhem a nejsilnějším prediktorem smrti byla transplantace do jednoho roku od navození remise vaskulitidy. Cílem této multicentrické studie bylo ověřit původní pozorování v době používání moderní imunosuprese a rovněž ověřit význam některých klinických parametrů vaskulitidy, jako například dobu trvání remise k výsledkům transplantace.

Studie se týkala 85 nemocných po transplantaci ledviny u nemocných, kteří měli AAV jako základní nefrologické onemocnění: 42 mělo Wegenerovu granulomatózu a 43 nemocných mělo mikroskopickou polyangiitidu. Ledvinu od žijícího dárce dostalo 69 nemocných, 24 bylo transplantováno preemptivně. Medián doby strávené na dialýze byl 17,5 měsíce. Remisi AAV po více než 12 měsících mělo 57 nemocných z celkového počtu 85. Pozitivní ANCA protilátky mělo v době transplantace 29 z 85 nemocných. Indukční imunosupresi, většinou s ATG, bylo léčeno 58 nemocných, 75 % nemocných bylo léčeno udržovací imunosupresí s tacrolimem, MMF a steroidy, čtyři nemocní nebyli léčeni steroidy.

Nemocní byli sledováni po 64 měsících (medián, rozsah 3–165 měsíců): šest nemocných mělo polyomavirovou nefropatii, 13 nemocných mělo akutní rejekce. Na konci sledování byl medián sérové koncentrace kreatininu 123,8 $\mu\text{mol/l}$ (1,4 mg/dl) a nebyl rozdíl v renální funkci mezi oběma typy AAV. Sedm nemocných ztratilo štěp během sledování (jednou pro karcinom ve štěpu, třikrát pro nespolehlivost, třikrát pro chronickou nefropatii ve štěpu). Jedenáct nemocných zemřelo v rozmezí od 25 do 152 měsíců po transplantaci ledviny, osm nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Příčinami smrti nemocných byly tumory (3 \times), sepse (1 \times), amyloidóza (1 \times), krvácení do CNS (2 \times), náhlá smrt (4 \times). V této kohortě nemocných bylo celkové přežití štěpů po pěti letech 97,9 % a přežití štěpů cenzurovaných na úmrtí nemocných 93,4 %. U sedmi nemocných byl zaznamenán relaps AAV, pětkrát u nemocných s Wegenerovou granulomatózou a dvakrát s mikroskopickou polyangiitidou. Všechny relapsy byly doprovázeny přítomností ANCA protilátek. Nekrotizující glomerulonefritidu měli dva nemocní během tří měsíců po transplantaci. U jednoho byly aplikovány s úspěchem tři pulsy cyklofosfamidu a u druhého změna imunosuprese

z azathioprinu na MMF. Jeden nemocný měl dvakrát pulmorenální syndrom, jeho druhý relaps byl spojen s non-compliance k terapii a vyústil ve ztrátu štěpu. U dalšího nemocného se vyvinula plicní hemoragie následovaná pneumonií a sepsí, které následně podlehl. Relapsy se dále manifestovaly jako postižení kloubů (1×), horních dýchacích cest (1×) a také jako kombinace postižení kůže, kloubů a horních dýchacích cest (1×). Čtyři nemocní ze sedmi, kteří měli relaps AAV, měli v době transplantace pozitivitu ANCA protilátek. Druh ANCA protilátek (p, c ANCA) nehrál v relapsu žádnou cenu. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu relapsů po transplantaci mezi nemocnými, kteří podstoupili transplantaci do 12 měsíců od navození remise, nebo čekali na transplantaci déle. Výskyt relapsů se ve třech zúčastněných centrech nelišil. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl v použité imunosupresi. Je ale třeba se zmínit o velmi malém počtu nemocných s relapsem onemocnění, které brání dosažení statistické významnosti.

Tato studie prokázala, že při současné imunosupresi je riziko relapsů AAV po transplantaci ledviny nízké. Transplantaci ledviny lze proto doporučit všem nemocným se selháním ledvin pro AAV, kteří jsou v době transplantace v klinické remisi, bez ohledu na to, zda ANCA protilátky jsou u nich přítomny či nikoli.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Mikroskopická polyangiitida a granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) představují ANCA asociované vaskulitidy s podobným průběhem a manifestací symptomů, u nichž je indikována stejná léčba. Zatímco k dosažení remise je nutná pulsní léčba cyklofosfamidem a sestupné dávky steroidů, k udržení remise je nutná dlouhodobá léčba imunosupresiv, azathioprinem nebo methotrexatem. U významné části nemocných s AAV s postižením ledvin se nakonec vyvine nezvratné selhání ledvin. Relapsy onemocnění se vyskytují v polovině případů a často také u nemocných již léčených dialyzační léčbou. Tento fakt může vysvětlovat obavy nefrologů zařazovat tyto nemocné k transplantaci ledviny.

Výše komentovaná studie prokázala, že výskyt recidivy AAV po transplantaci ledviny je velmi nízký (8 %) a opravňuje indikaci zařazení do čekací listiny k transplantaci ledviny u všech nemocných s AAV, kteří jsou v remisi onemocnění a jsou pochopitelně schopni podstoupit operační výkon. Otázkou bylo, jak dlouho má remise onemocnění trvat, aby bylo provedení transplantace bezpečné. Například v případě anti-GBM rychle progredující glomerulonefritidy je doporučena doba čekání před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny šest měsíců po navození remise onemocnění s absencí anti-GBM protilátek. V případě AAV je situace složitější, protože většina nemocných má přítomny ANCA protilátky bez ohledu na absenci klinických příznaků onemocnění při klinické remisi onemocnění. V případě komentované studie podstoupili transplantaci ledviny i nemocní, kteří měli přítomny ANCA protilátky, nebo ti, kteří byli v remisi onemocnění kratší dobu. Přesto u těchto nemocných nebyly pozorovány rozdíly v přežití štěpu nebo nemocných při porovnání s nemocnými s delší předtransplantační remisí AAV anebo absencí ANCA protilátek. Je třeba si uvědomit, že většina nemocných podstoupila transplantaci od žijícího dárce a operaci šlo dobře naplánovat. Za zmínku stojí také vyšší výskyt závažných infekčních komplikací. Ten nepochybně souvisí s vyšší kumulativní dávkou podané imunosuprese.

Udržovací imunosuprese u nemocných většinou sestávala z tacrolimu a mykofenolát mofetilu s kortikoidy. Autoři tuto imunosupresi považují za moderní a předpokládají, že tato kombinace

je odpovědná za nízký výskyt rekurencí po transplantaci. V této komentované multicentrické studii autoři navazují na předchozí monocentrické pozorování (Hiemstra et al., 2010) s podobnými výsledky. Nedávno publikovaná studie prokázala, že k udržení remise je výhodnější azathioprin v porovnání s mykofenolát mofetilem. Obě léčby byly spojeny se stejným výskytem nežádoucích účinků (Gera et al., 2007). Zdá se tak, že onou přidanou hodnotou, odpovědnou za velmi nízký výskyt relapsů po transplantaci, je ve skutečnosti tacrolimus a nikoli mykofenolát mofetil, uvážíme-li, že výskyt relapsů při azathioprinu během pěti let je popisován u každého druhého nemocného. Tacrolimus ale nikdy nebyl zkoušen jako lék užitý k udržení remise AAV.

Závěrem lze konstatovat, že nemocní s AAV by po dosažení remise onemocnění měli být rychle zařazeni do čekací listiny (při předpokládané době čekání 1,5 roku), anebo by měli podstoupit transplantaci ledviny od žijícího dárce, jsou-li v remisi déle než šest měsíců. V případě relapsu onemocnění je nutné transplantaci odložit, nebo nemocného dočasně z čekací listiny vyřadit. Důvodem je vysoká míra imunosuprese při léčbě relapsu AAV, která by po transplantaci mohla být odpovědná za závažné infekční komplikace.

Literatura

Gera M, Griffin MD, Specks U, et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007;71:1296–1301.

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–2388.

Syndrom neklidných nohou zvyšuje kardiovaskulární riziko a mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin v pravidelném hemodialyzačním léčení

La Manna G, Pizza F, Persici E, Baraldi O, Comai G, Cappuccilli ML, Centofanti F, Carretta E, Plazzi G, Coli L, Montagna P, Stefoni S. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1976–1983.

Syndrom neklidných nohou (RLS – restless legs syndrome) je senzomotorické neurologické onemocnění charakterizované nutkáním pohybovat končetinami, zejména dolními, které je často provázeno různými paresteziemi a dysesteziemi. Nutkání pohybovat končetinami se objevuje v klidu, má večerní a noční maximum intenzity a pohyb příznaky RLS tlumí. Populace dialyzovaných pacientů patří mezi skupiny s vysokou prevalencí RLS, která se podle různých zdrojů odhaduje na 12–62 % ve srovnání s 3–10 % u všeobecné populace.

V uvedené práci se autoři zaměřili na vyšetření možného vztahu mezi RLS a kardiovaskulárními příhodami u pacientů v chronickém dialyzačním léčení. Cílem studie bylo zjistit možné vazby mezi RLS a známými systémového zánětu, nově vzniklými kardiovaskulárními (KV) příhodami a úmrtími z KV příčin.

Do studie bylo zařazeno celkem 100 hemodialyzovaných pacientů, kteří byli prospektivně sledováni po dobu 18 měsíců v univerzitním dialyzačním středisku. Pacienti byli dialyzováni třikrát týdně, minimální délka dialyzačního léčení byla > 3 měsíce, nesměli trpět žádnou malignitou, kachexií ani těžkou infekcí. Závažnost RLS byla stanovena podle International RLS Rating

Scale a RLS byl dále kvantifikován podle klinického průběhu jako intermitentní (I-RLS) nebo trvalý (C-RLS). Jako cílové parametry studie byly určeny celková mortalita a výskyt kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či uzavření tepny periferního řečiště). Dále byly zjišťovány příčiny selhání ledvin (primární renální choroba), klinické charakteristiky (věk, pohlaví, BMI), komorbidity (kvantifikované podle Charlsonova indexu a ESRD komorbidit indexu), základní parametry vlastní dialyzační léčby (délka a četnost dialýzy, technika dialýzy, efektivita dialýzy hodnocená podle URR, spKt/V) a výše reziduální diurézy. Současně byly sledovány základní laboratorní parametry biochemické, hematologické, PTH a parametry systémového zánětu (FW, crp, fibrinogen). Získaná data byla zpracována pomocí deskriptivních statistických metod.

Autoři zjistili, že prevalence RLS činila 31 %, přičemž C-RLS byl zastoupen 30 %, I-RLS 70 %. Výskyt RLS byl asociován s ženským pohlavím, postupnou redukcí reziduální diurézy, nízkou sérovou koncentrací albuminu ($p = 0,039$) a projevy zánětu (vyšší hodnoty leukocytů, FW a fibrinogenu); hodnoty fibrinogenu a CRP byly navíc významně vyšší u pacientů s kardiovaskulární příhodou. Parametry Kt/V a URR nebyly zjištěny jako významné, podobně nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách hemoglobinémie, proteinémie, urikémie, fosfatémie, koncentracích PTH a parametrů metabolismu železa. Během doby sledování celkem 47 % pacientů prodělalo novou KV příhodu (64,5 % s RLS a 39,1 % bez RLS; $p = 0,019$). Prevalence nových KV příhod se úměrně zvyšovala s tíží RLS (intermitentní vs. kontinuální RLS). Mortalita činila 20 % u všech pacientů, 32,3 % u pacientů s RLS a 14,5 % u pacientů bez RLS. U pacientů s I-RLS byla mortalita 23,8 % ve srovnání s mortalitou 55,6 % u pacientů s C-RLS ($p = 0,014$). Pomocí mnohorozměrné analýzy byl potvrzen vztah mezi RLS a mortalitou (HR 3,28; 95% IS 1,08–9,93), přitom pacienti s C-RLS měli významně vyšší mortalitu a vyšší incidenci KV příhod ve srovnání s pacienty s I-RLS či zdravými kontrolami (14 [1–24], 46 [22–110] a 21 [10–75]; $p = 0,022$).

Autoři studie uzavírají, že RLS u hemodialyzovaných pacientů vykazuje vyšší incidenci, nicméně zdůrazňují nutnost pečlivého vyšetření pacienta a rozlišení tíže RLS (I-RLS vs. C-RLS). Každopádně C-RLS byl nezávisle asociován s rizikem vzniku nové KV příhody a s vyšší mortalitou. Konečně, RLS byl také asociován s některými parametry aterosklerózy, jejichž přítomnost potvrzuje, že dochází ke změnám mikrocirkulace hrajícím roli v patogenezi RLS.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Syndrom neklidných nohou má v populaci vysokou prevalenci (v Evropě kolem 10 %), ale jen malá část nemocných je správně diagnostikována (Šonka, 2008). Tento syndrom je znám již od 17. století, kdy jej anglický anatom a chirurg, sir Thomas Willis, popsal v knize *De anima brutorum* vydané v roce 1672, ale lékařské veřejnosti jeho rozpoznání spíše uniká. Termín RLS zavedl v roce 1945 Karl-Axel Ekbom, dřívější názvy *anxietas tibiae* či *leg jitters* se již nepoužívají.

RLS se vyskytuje jako primární nebo sekundární onemocnění. Sekundární forma je častější a je spjata s přítomností buď nějaké další patologické situace, např. s deficitem železa, jinou neurologickou chorobou, nebo situací fyziologickou, např. těhotenstvím. RLS se může vyskytnout v kterémkoli věku a jeho klinický průběh je obvykle vázán na věk: časně vzniklý RLS (před 45. rokem věku) se projevuje jako intermitentní RLS s obvykle zhoršujícím se průběhem v pozdějším věku, zatímco pozdě vzniklý RLS je spjat s kontinuálním průběhem hned od svého počátku (Šonka, 2008).

Je zajímavé, že ačkoli v terapii RLS existuje účinná symptomatická léčba, většina nemocných se nijak neléčí, nebo užívá léky, které obtíže spolehlivě neodstraňují.

Prevalence RLS u pacientů s chronickým selháním ledvin (CHRS) je popisována v širokém rozmezí 12–62 % (Winkelman et al., 1996). Ani série průlomových objevů týkajících se patofyziologie, kliniky a léčby RLS nevedla k úplnému objasnění konsekvencí výskytu této zajímavé nosologické jednotky, nicméně role renální insuficience je dobře patrna – po úspěšné transplantaci dochází k vymizení příznaků RLS, a naopak po selhání funkce štěpu se znovu objevují (Winkelmann et al., 2002).

U pacientů v dialyzačním léčení vede RLS k řadě projevů s dosti negativními klinickými důsledky: k výraznému zhoršení kvality spánku (Mucsi et al., 2005) i kvality života, dokonce až k předčasnému ukončení dialýzy (Winkelman et al., 1996) a mj. i k vyšší mortalitě (Unruh et al., 2004). Tato posledně zmíněná souvislost mezi RLS a výskytem KV komplikací či rizik KV onemocnění byla popsána i u všeobecné populace (Winkelman et al., 2008). Zvýšení úmrtnosti ale nelze kompletně přičíst na vrub dobře definovaných KV faktorů, jako je arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření, obezita a malá fyzická aktivita, ale nepochybně hrají roli další rizikové faktory spjaté s CHRS: přítomnost uremického prostředí, rozlady minerálního metabolismu, oxidační stres, malnutrice a zejména přítomnost zánětlivého stavu – ten postihuje 30–50 % hemodialyzovaných pacientů a podle některých autorů je spjat též se zhoršenou kvalitou spánku jak u dialyzovaných pacientů, tak i u všeobecné populace. Nicméně přímý vztah mezi RLS a zánětem stále nebyl prokázán (Simpson a Dinges, 2007).

Existují dobře popsané specifické fenotypy RLS, které jsou spjaté s výskytem KV komplikací u dialyzovaných pacientů: periodické pohyby končetin během spánku (PLMS), přechodné zvýšení srdeční frekvence a zvýšení hodnot krevního tlaku, pravděpodobně zprostředkované zvýšeným tonem sympatiku (Portaluppi et al., 2009). Někteří autoři považují tuto noční hypertenzi za příčinu zvýšeného KV rizika u dialyzovaných pacientů s RLS. Nicméně i přítomnost PLMS je považována za patognomickou v rozvoji noční hypertenze, která je podkladem non-dippingu. Za další mechanismy spjaté se vznikem hypertenze u RLS je považována zvýšená přítomnost aterosklerotických plátů a ruptur nebo nízká plazmatická koncentrace thyrosinu.

Na druhou stranu, jiní autoři považují za jisté patogenetické souvislosti mezi změnami dynamiky toku krve v končetinách a vznikem RLS (Hussain a Lokhandwala, 2003). Předpokládají, že všechny situace, které vedou k akceleraci či alteraci průtoku krve v periferním řečišti končetin, mohou hrát významnou roli v patogenezi některých forem RLS. Nebylo prokázáno, že např. doba dialýzy, technika dialýzy či délka léčby pacienta v dialyzačním léčení má souvislost s výskytem RLS.

Co je však zcela novým poznatkem v námi uvedené studii, že autoři poprvé prokázali souvislost mezi RLS, výskytem nových KV příhod a zvýšenými zánětlivými markery. Tento závěr potvrzuje hypotézu, že výskyt KV chorob u RLS může korelovat s alterací hemodynamiky či se zhoršením periferní mikrocirkulace a že tyto faktory jsou hlavním podkladem vzniku výše uvedených fenotypů sekundárního RLS u dialyzovaných pacientů.

Literatura

- Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003;228:134–142.
Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:571–577.
Portaluppi F, Cortelli P, Buonaura GC, et al. Do restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS) play a role in nocturnal hypertension and

increased cardiovascular risk of renally impaired patients? *Chronobiol Int* 2009; 26:1206–1221.

Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation. *Nutr Rev* 2007;65:S244–S252.

Šonka K. Syndrom neklidných nohou. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2008.

Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004;43:900–909.

Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372–378.

Winkelman J, Stautner A, Samtleben W, et al. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002;17:1072–1076.

Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, et al. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35–42.

KASUISTIKY

Koincidence IgA nefropatie a Fabryho choroby

MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D., *Klinika nefrologie VFN, Praha*

IgA nefropatie (IgAN) se řadí mezi nejčastější primární glomerulonefritidy. Může být rovněž součástí systémové vaskulitidy typu Henochovy-Schönleinovy purpury, dále komplikuje průběh některých jaterních a střevních zánětlivých onemocnění, tumorů či psoriázy.

V kasuistice představujeme 26letého muže, který byl v únoru 2001 hospitalizován na naší klinice pro bolesti hlavy a nově zjištěnou pokročilou renální insuficienci (S-kreatinin 606 $\mu\text{mol/l}$, urea 21 mmol/l , GF 0,29 ml/s) se smíšeným močovým nálezem (proteinurie 5,6 g/d , erytrocyturie – 25/ μl v moči chemicky). V osobní anamnéze pacient neuváděl žádná onemocnění, Ve svých 16 letech byl hospitalizován v místě bydliště pro bolesti hlavy a snad „špatný výsledek moči“, ale další vyšetření krve či moči neabsolvoval. Dále již sledován nebyl. Pravidelnou terapii nemocný neužíval, jen v posledních 14 dnech před přijetím do nemocnice „občas“ analgetika při bolestech hlavy (Ibalgín, maximálně 400 mg/d). Nemocný byl abstinent, nekuřák, drogy popíral. V rodinné anamnéze byl zajímavý údaj o starším bratrovi, který byl čtyři roky hemodialyzován pro renální selhání zřejmě při abúzu drog (biopsticky neověřeno), zemřel ve 29 letech. Dalších pět sourozenců se dle nemocného s ničím neléčilo. Otec pacienta zemřel na karcinom prostaty, matka prodělala infarkt myokardu a byla léčena pro epilepsii.

Ze subjektivních obtíží si pacient kromě bolestí hlavy na nic jiného nestěžoval. Při objektivním vyšetření byla zjištěna dekompenzovaná hypertenze (TK 150/100 mm Hg , pravidelný puls 70/min), BMI 25, v objektivním nálezu nebyly shledány jiné odchylky.

Aktuální hodnoty renálních parametrů jsou uvedeny výše. Ultrasonografie břicha zobrazila oboustranně menší ledviny v dlouhé ose kolem 98 mm s naprosto setřelou strukturou. Iontogram ukázal hraniční kalémii 5,3 mmol/l , zvýšený fosfatémii (2,1 mmol/l). Z laboratorních odchylek byla dále zachycena metabolická acidóza (pH 7,2, HCO_3^- 16,8 mmol/l , BE –6,8 mmol/l), mírná normocytární normochromní anémie (hemoglobin 125 g/l), mírná hyperurikémie (kyselina močová 448 $\mu\text{mol/l}$), smíšená hyperlipoproteinémie s elevací LDL cholesterolu (celkový cholesterol 7,5 mmol/l , LDL cholesterol 4,8 mmol/l , triglyceridy 3,11 mmol/l), zánětlivé parametry (CRP) bez patologie, imunologie negativní (IgA, IgM, IgG, C3 a C4 komplement, ANA, ENA, ANCA ELISA testem); parathormon při vstupním vyšetření nebyl odebrán. Elektrokardiogram ukázal známky hypertrofie levé komory, která byla potvrzena při echokardiografii. Vyšetření očního pozadí nebylo za hospitalizace provedeno.

Světelná mikroskopie a imunofluorescenční vyšetření renální biopsie prokázaly pokročilou formu mesangioproliferativní IgAN s výraznou sklerotizací a epitelovými srpkami (ve dvou glomerulech z 12), s těžkými hypertenzními změnami na cévách. Pomocí anti-hypertenzní terapie (inhibitory ACE, beta-blokátory, diuretika) se

podarilo hodnoty krevního tlaku upravit. Vzhledem k mladému věku pacienta a určitým známkám aktivity onemocnění v renální biopsii byla zahájena terapie kortikoidy (prednison 0,5 mg/kg/den), i když s vědomím možného podílu dekompenzované hypertenze na vzniku epitelových srpků v renální biopsii. V průběhu následujících dvou měsíců nebyl účinek kortikoterapie patrný a z důvodu dalšího progresu renální funkce byla u nemocného v srpnu 2001 zahájena pravidelná hemodialýza, kortikoidy byly postupně vysazeny.

V rámci screeningového programu vyhledávání nemocných s Fabryho chorobou pomocí testování z tzv. krevní kapky (Merta, 2007), který probíhal na našich dialyzačních střediscích v roce 2003, byl vyšetřen i náš pacient a bylo u něj vysloveno podezření na Fabryho chorobu. Enzymatické vyšetření prokázalo nízkou koncentraci α -galaktosidázy (v leukocytech 0,23 nmol/ml/hod) a genetická analýza potvrdila diagnózu Fabryho nemoci (mutace v exonu 6 způsobila záměnu aminokyseliny isoleucinu za threonin v pozici I317T). Na základě těchto nálezů byla v červenci 2004 u nemocného zahájena náhradní enzymatická terapie, která trvá doposud. V listopadu 2005 podstoupil nemocný transplantaci ledviny s aktuální sérovou koncentrací kreatininu 250 $\mu\text{mol/l}$ bez nutnosti dialýzy.

Při cíleném pátrání v anamnestických údajích pacienta bylo zjištěno nejasné pálení dlaní a plosků nohou, intermitentní bolesti dolních končetin a nejasné horečky v dětství. Renální biopsie nemocného byla podrobena druhému čtení a doplnění elektronové mikroskopie, kde se potvrdila přítomnost rysů typických pro Fabryho chorobu spolu s přítomností IgAN. Do kompletního obrazu Fabryho choroby chyběly u nemocného angiokeratomy a oční změny typu cornea verticillata (dva nejčastější znaky). Nicméně ostatní charakteristiky (algické a febrilní krize, polyneuropatie, hypertrofická kardiomyopatie a Fabryho nefropatie) do obrazu Fabryho nemoci jednoznačně patřily. Při enzymatické terapii se hypertrofie myokardu stabilizovala a rovněž další subjektivní obtíže vymizely. U rodinných příslušníků bylo genetickou analýzou zjištěno dalších osm postižených jedinců!

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Fabryho choroba (někdy také označovaná jako Andersonova-Fabryho) je recesivně dědičné onemocnění vázané na chromosom X, při němž se v důsledku nedostatečné aktivity lysosomálního enzymu α -galaktosidázy A hromadí v organismu glykosfingolipidy, zejména pak globotriaosylceramid. Ten se ukládá ve tkáních a způsobuje jejich poškození. Onemocnění se většinou manifestuje přítomností angiokeratomů na kůži, očním postižením (opacit v rohovce), akroparesteziemi, hypohydrosou, renálním postižením a hypertrofií myokardu. Onemocnění lze

diagnostikovat podle průkazu snížené aktivity α -galaktosidázy A v plazmě či periferních leukocytech (stanovení v leukocytech se využívá právě u screeningových metod v široké populaci). Diagnózu je pak potřeba potvrdit genetickým vyšetřením s průkazem příslušné mutace na chromosomu X (většinou jde o nonsense či missense mutace), jichž bylo popsáno více než 200.

V naší kasuistice je ukázána neobvyklá koincidence Fabryho nemoci s IgAN, která je v literatuře popisována velice vzácně. Nejnověji ji zachycuje kasuistika z Japonska z loňského roku (Kakita, 2010), další je staršího data opět z Japonska a nejstarší popisuje koincidence těchto dvou onemocnění u dvou adolescentních sester v Německu, které byly heterozygotky pro Fabryho nemoc a u nichž se objevovaly ataky makroskopické hematurie spolu s rychle narůstající proteinurií (Whybra, 2006). I u nich byla ve světelné mikroskopii a imunofluorescenci jasně prokázána IgAN, zatímco elektronová mikroskopie prokázala změny typické pro Fabryho nemoc. Pro předpoklad, že souběh těchto onemocnění bude asi častější, než se popisuje v literatuře, svědčí i skutečnost, že koincidence těchto dvou onemocnění jsme prokázali v loňském roce i u další naší nemocné. Tentokrát šlo o třicetiletou nemocnou, která se k nám dostala pro smíšený močový nález s proteinurií v rozmezí 2,5–5 g/den. V rodinné anamnéze měla nemocná ze strany otce několik jedinců s patologickým močovým nálezem, kteří ale nebyli biotptováni. V provedené renální biopsii byl jasný nález svědčící pro IgAN, nicméně pro přítomnost většího počtu pěníných makrofágů (typicky bývá přítomno u hereditárních nefropatií) a okrouhlých tělísek v podocytech (depozita globotriaosylceramidu) patoložka již ze světelné mikroskopie vyslovila podezření, že by mohlo jít o koincidence s Fabryho nemocí. To pak bylo potvrzeno elektronovou mikroskopii. Na základě tohoto nálezu se nemocná podrobila vyšetření na aktivitu enzymu α -galaktosidázy A, která byla jen lehce snížena, ale genetické vyšetření potvrdilo diagnózu Fabryho nemoci. Po dokončení všech vyšetření bude u nemocné nejspíše zahájena enzymoterapie. V plánu je přešetření i rodinných příslušníků pacientky.

Koincidence dvou nefropatií u jednoho jedince není až tak neobvyklý jev. Spojení IgAN s Fabryho nemocí je vzácné, spojení IgAN s jinými nefropatiemi, zejména minimálními změnami glomerulů, je naopak poměrně časté. Fabryho nemoc se kromě IgAN může asociovat s některými autoimunitami, jako je SLE či revmatoidní artritida. V jedné argentinské studii autoři monitorovali výskyt různých autoprotilátek u nemocných s Fabryho chorobou a překvapivě zjistili, že 57 % z nich mělo pozitivní nějakou autoprotilátku, nejčastěji šlo o antifosfolipidové protilátky (APLA); to by do určité míry mohlo vysvětlovat zvýšenou incidenci trombotických stavů u nemocných s Fabryho chorobou (Martinez, 2007).

Výsledky našich pozorování zdůrazňují nutnost komplexního přístupu k vyhodnocování renálních biopsií. Nezbytná jsou pečlivě odebraná anamnestická data, důkladné klinické vyšetření a laboratorní vyloučení sekundárních příčin renálních onemocnění (hepatitidy, autoimunity, nádory, léky, přítomnost paraproteinu). Nedílnou součástí dnešního histologického vyšetření ledvinové tkáně představuje elektronová mikroskopie, která může pozměnit, či doplnit diagnózu až ve 40 % případů (Wagrowska-Danilewicz, 2007). Naprosto klíčovou roli zde ale sehrává zkušenost patologa, který dle obrazu ve světelné mikroskopii doplní i další vyšetření (včetně elektronové mikroskopie), jež ho pak dovedou k cílové diagnóze. Její stanovení je pro osud nemocného kauzální, jelikož může dramatickým způsobem pozměnit podávanou léčbu.

Literatura

- Kakita T, Nagatoya K, Mori T, et al. Coincidental finding of Fabry's disease in a patient with IgA nephropathy. *NDT Plus* 2010;3:443–446.
- Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inher Metab Dis* 2007;30:365, --369.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:179–186.
- Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Current position of electron microscopy in the diagnosis of glomerular disease. *Pol J Patol* 2007;58:87–92.
- Whybra C, Schwarting A, Kriegsmann J et al. IgA nephropathy in two adolescent sisters heterozygous for Fabry disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1251–1256.

Akutní selhání ledvin „z nejasné příčiny“

MUDr. Jiří Vymětal, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Popisujeme případ akutního selhání ledvin u mladé ženy v důsledku otravy pavučincem plyšovým, v našich podmínkách vzácněji se vyskytujícím, kdy k identifikaci příčiny vedly až dodatečně získané anamnestické údaje, které pacientka v úvodu nepokládala za relevantní.

V srpnu 2010 byla na naši kliniku přeložena z urologického oddělení spádové nemocnice 24letá pacientka pro pokročilé oligoanurické akutní selhání ledvin. Potíže pacientky začaly týden před přijetím na naši kliniku za pobytu v přírodě ve Švédsku, kdy pozorovala zhoršení atopického ekzému na rukou, což přičítala místní vodě, poté se však objevily výrazné bolesti v bederní krajině a několikrát zvracela. Dietní chyby si přitom přes opakovaný dotaz nebyla vědoma. Pro uvedené potíže byla ambulantně vyšetřena na pohotovosti ve Švédsku, byla popsána poklepová citlivost bederní krajiny vpravo a vysloveno klinické podezření na nefrolitiázu. Bylo provedeno nativní CT ledvin s normálním nálezem, koncentrace kreatininu v té době byla již 165 μ mol/l. Pacientce byla předepsána antibiotika (ciprofloxacin tbl. 2 \times 500 mg) a doporučeno došetření v České republice. V následujících dnech přetrvává nevolnost, časté zvracení (až 10krát

denně), kdykoli se napije, přetrvávají bolesti v bederní krajině. Ihned po návratu domů do ČR, tři dny po vyšetření, je přijata na urologické oddělení spádové nemocnice s podezřením na akutní pyelonefrit vpravo. Bylo zjištěno pokročilé selhání ledvin, sonograficky byla vyloučena obstrukce vývodných cest močových a byla empiricky provedena změna ATB za ceftazidim. Přes vydatnou hydrataci trvá oligurie, progreduje azotémie (urea 27,3 ... 30,7 mmol/l, kreatinin 751 ... 976 μ mol/l) a pacientka je po jednodenní hospitalizaci přeložena ze spádového oddělení k přijetí na naše pracoviště.

Anamnéza ohledně interních onemocnění, včetně onemocnění ledvin či zánětů močových cest, je negativní. Při přijetí je pacientka lucidní, orientovaná, kardiopulmonálně kompenzovaná (TK 125/70 mm Hg, P 62/min), afebrilní, normostenické konstituce, bez ikteru a cyanózy či klidové dušnosti. Kůže má snížený turgor, v obličejí a na rukou jsou pozorovatelné exematózní projevy. Při vyšetření je dále oboustranně pozitivní tapotement, ostatní fyzikální nález je zcela v mezích normy.

Z biochemických vstupních nálezů uvádíme pouze patologické hodnoty: FW 23/50, natrium 127 mmol/l, fosfor 2,78 mmol/l,

vápník 1,96 mmol/l, urea 31,7 mmol/l, kreatinin 1 051,0 μ mol/l, CRP 73,3 mg/l, GF dle MDRD 0,07 ml/s, pH 7,28; pCO₂ 3,80 kPa, pO₂ 8,78 kPa, standardní bikarbonát 15,1 mmol/l, aktuální bikarbonát 13,1 mmol/l, base excess -12,1 mmol/l. Moč + sedimentace: bílkovina 3, krev \pm , erytrocyty 19,00; leukocyty 5,00; epitelie 1, proteinurie 0,40 g/24 h. Mikrobiologické vyšetření moči bylo negativní. Výsledky imunologického vyšetření nepotvrdily původní pracovní hypotézu o autoimunitním poškození ledvin typu rychle progredující glomerulonefritidy či systémového onemocnění. Současně byl proveden panel sérologických vyšetření (ASLO, EBV, CMV, hepatitida B, C, adenoviry, rotaviry, hantaviry, listerie) s negativním výsledkem, vyšetření CMV PCR bylo rovněž negativní.

Při sonografickém vyšetření ledvin byly obě ledviny na horní hranici normální velikosti, parenchym byl v důsledku výrazného edému hyperechogenní, šíře 21 mm. Byla provedena biopsie levé ledviny s nálezem akutní tubulární nekrózy (ATN). V okolí postižených tubulů byl přítomen edém a smíšený zánětlivý infiltrát s převahou lymfocytů. Maximum změn bylo pozorováno v oblasti Henleových klíčků a dolních nefronů. Fokálně byly vyjádřeny incipientní známky regenerace. Glomeruly byly zachovány, s mírným kolapsem kapilárních klíčků, bez proliferace či nekróz. Srpkly nebyly zjištěny a imunofluorescenční vyšetření bylo negativní. V zachycených arteriolách byla přítomna výrazná vakuolizace myocytů.

Léčba byla zahájena první den hospitalizace akutní hemodialýzou (provedena celkem 4krát během prvního týdne hospitalizace) spolu s kontinuální aplikací furosemidu (10–20 mg/h), pokračovala ATB terapie (ceftazidim 1 g/den) a byl podán puls methylprednisolonu. Od třetího dne byl dále podáván N-acetylcystein a pacientka byla současně profylakticky zajištěna omeprazolem a nízkomolekulárním heparinem. Postupně došlo k obnově diurézy (400 ml ... 3 950 ml/24 h) a poklesu azotémie bez potřeby další hemodialýzy.

Po opakovaném rozboru průběhu onemocnění a dosavadních nálezů byla významně doplněna anamnéza, když pacientka přiznala požití hub (nasbíraných v lese) dva dny před začátkem prvních příznaků. Pacientka současně pozitivně identifikovala předloženou obrazovou dokumentaci pavučince plyšového a tato skutečnost vedla k zásadní změně pohledu na etiologii akutního selhání ledvin.

Po propuštění byla pacientka předána do péče nefrologické ambulance naší kliniky. Pro rozvoj sekundární hypertenze byla léčba doplněna o antihypertenziva. V průběhu ambulantních kontrol je sledována postupně další úprava funkce ledvin. Při prozatím poslední kontrole (šest měsíců od intoxikace) je pacientka v chronické renální insuficienci CKD III, s aktuálními hodnotami GF (MDRD) 0,78 ml/s, urea 6,1 mmol/l, kreatinin 122 μ mol/l. Nález v moči a v močovém sedimentu je v mezích fyziologické normy.

■ KOMENTÁŘ: Otrava pavučincem plyšovým

Doc. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

Pavučinec plyšový je nevelká houba, jejíž klobouk má průměr 4–10 cm a má oranžově hnědou nebo červenohnědou barvu. Lupy jsou řídké, v mládí skořicově žluté, později hnědé s nerovným ostrším. Třeň má válcovitý tvar, je 8–12 cm vysoký a 1–1,5 cm široký. Má vláknitou konzistenci a žlutou až zlatožlutou barvu. Roste v listnatých a smíšených lesích od července do listopadu, největší výskyt je pozorován v září.

V našich lesích roste pavučinec plyšový vzácně, většinou jednotlivě, ale může růst i ve skupinách. Větší výskyt je popisován v severním Německu, ve skandinávských zemích a zejména v Polsku, kde jsou registrovány desítky otrav ročně. V roce 1952

byl v Polsku popsán případ masové otravy pavučincem plyšovým u 102 osob, z nichž 11 zemřelo.

Pavučinec plyšový je nejzákeřnější jedovatou houbou u nás. Její toxin, alkaloid orellanin (3,3',4,4'-tetrahydroxy-2,2'-bipyridi n-N,N'-dioxid), je nefrotoxický, akumuluje se v ledvinách, kde vyvolá akutní tubulární nekrózu a tubulointersticiální nefritidu oxidačním poškozením buněk produkcí volných kyslíkových radikálů (Frank, 2009). K akutnímu selhání ledvin, které je v 50 % ireverzibilní, dochází s latencí 2–20 dní, s typickým klinickým obrazem: 36 hodin od požití gastritida (zvracení), bolesti hlavy, pálení záhy a typicky bolesti zad v bederní krajině, s následným rozvojem oligoanurie, leukocyturie, proteinurie a selhání ledvin.

Diagnóza otravy je založena na mikroskopické identifikaci spór a detekci orellaninu ve zbytcích hub. Stanovení toxinu v séru, moči, resp. dialyzátu v době příznaků již obvykle není přínosné (Rohmoser et al., 1997). Orellanin lze také prokázat ve vzorku biopsie ledviny, metodika však nepatří k rutinním postupům běžné toxikologické laboratoře a vyžaduje také dostatečně velký vzorek renálního parenchymu. Nicméně typický klinický obraz, bolesti v bederní krajině a časová návaznost rozvoje akutního selhání ledvin na podkladě histologicky ověřené ATN a tubulointersticiální nefritidy na požití volně nasbíraných hub v severské oblasti svědčí s vysokou pravděpodobností o intoxikaci pavučincem plyšovým.

Zvláštností otravy pavučincem je dlouhé, až tři týdny trvající bezpříznakové období. Stupeň poškození ledvin je závislý na množství požitého orellaninu a na event. předcházejících renálních onemocněních vedoucích k poklesu glomerulární filtrace. Úmrtnost na otravu je 10–15%. Pacienti, kteří otravu přežijí, jsou ohroženi vysokým rizikem rozvoje chronické renální insuficience (Judge et al., 2010).

Otrava pavučincem plyšovým byla u nás poprvé popsána Středovou a spol. v roce 1978. Na zákeřnost této otravy upozornili Bednářová a spol. v roce 1999 a v témže roce také Rychlík (Bednářová et al., 1999; Rychlík, 1999). V uveřejněných kasuistikách autoři upozorňují na závažnost orellaninového syndromu, dlouhé bezpříznakové období a riziko rozvoje chronického selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin.

I když v našich podmínkách je otrava pavučincem plyšovým velmi vzácná, předložená kasuistika ukazuje, že i v současné době by na ni měl nefrolog v případech nejasného akutního selhání ledvin diferenciatně diagnostiky myslet a cíleně pátrat v předchorobí po požití hub.

Pro čtenáře, kteří mají o problematiku otravy pavučincem plyšovým hlubší zájem, doporučuji monografii „Toxické poškození ledvin houbami“ autorů Heringa, Rychlíka a Pelcové, která byla vydána v roce 2007. Na více než 40 stranách je zde velmi podrobně uvedena taxonomie rozsáhlého druhu pavučinců, jejich mykologický popis, mechanismu účinku orellaninu, epidemiologie otrav, jejich patofyziologie, klinický obraz, průběh a možnosti léčby (Herink et al., 2007).

Literatura

- Bednářová V, Bodláková B, Pelcová D, Sulková S. Intoxikace houbou pavučinec plyšový (Cortinarius orellanus). Čas Lék Čes 1999;138:119–121.
- Frank H, et al. Acute renal failure by ingestion of Cortinarius species confounded with psychoactive mushrooms: a case series and literature survey. Clin Nephrol 2009;71:727.
- Herink J, Rychlík I, Pelcová D. Toxické poškození ledvin houbami. Praha: Maxdorf Jessenius, 2007, 304 s.
- Judge BS, Ammirati JF, Lincoff GH, et al. Ingestion of newly described North American mushroom species from Michigan resulting in chronic renal failure: Cortinarius orellanus. Clin Toxicol 2010;48:545–549.
- Rohmoser M, et al. Orellanine poisoning: rapid detection of the fungal toxin in renal biopsy material. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:63–66.
- Rychlík I. K článku Intoxikace houbou pavučinec plyšový (Cortinarius orellanus). Čas Lék Čes 1999;138:540.

48. kongres ERA-EDTA v Praze (23.–26. 6. 2011)



Ve dnech 23.–26. 6. 2011 se v Kongresovém centru v Praze konal 48. kongres Evropské renální asociace-Evropské dialyzačně transplantační asociace (ERA-EDTA). Program kongresu byl rozdělen do sedmi paralelních, tematicky organizovaných sekcí (experimentální nefrologie, akutní selhání ledvin, klinická nefrologie, dialýza, transplantace, cévní nemoci ledvin a obecná nefrologie) celkem s více než 60 symposií včetně volných sdělení. Součástí programu byly také tři plenární přednášky, dvě sekce věnované prezentaci výsledků nových klinických studií (late breaking trials), prezentace pracovních skupin ERA-EDTA. V posterové sekci bylo prezentováno více než 1 100 posterů (cca 60 % z 1 960 přihlášených). Kongresu předcházelo osm kursů kontinuálního vzdělávání a do programu bylo zařazeno také 17 firemních symposií.

Kongresu se zúčastnilo 8 009 registrovaných delegátů, po započtení zástupců vystavovatelů vzrostl celkový počet účastníků na 10 660. Šlo tedy zřejmě o největší kongres, který se v České republice konal a také o největší samostatný kongres ERA-EDTA. Z celkového počtu registrovaných účastníků bylo 65 % z Evropy, 35 % z dalších zemí, zejména z Asie. Ve srovnání s posledním samostatným kongresem ERA-EDTA ve Stockholmu v roce 2008 vzrostl počet účastníků o více než tisíc, a to zejména díky dramatickému nárůstu počtu účastníků z východní Asie, zejména z Číny a Japonska (asi ze 400 na 1 240).

V rámci slavnostního zahájení kongresu byly poprvé předány ceny ERA-EDTA za celoživotní dílo, a to **prof. Norbertu Lameireovi**, jehož hlavním zájmem bylo vždy akutní selhání ledvin a peritoneální dialýza, jednomu z průkopníků chronické hemodialýzy **prof. Stanley Shaldonovi** a bývalému prezidentovi Mezinárodní nefrologické společnosti **prof. Eberhardu Ritzovi**, jehož hlavními zájmy byly a jsou renální kostní choroba, diabetická nefropatie a kardiovaskulární komplikace chronického onemocnění ledvin.

Hlavní přednášku přednesl bývalý prezident Akademie věd České republiky prof. Václav Pačes, který se zabýval genetickými rozdíly mezi člověkem a šimpanzem, tedy tím, co geneticky dělá člověka člověkem. Kulturní program slavnostního zahájení obstaralo s velkým úspěchem pražské Černé divadlo.

Vrcholem programu byly plenární přednášky a prezentace výsledků nových klinických studií. *Prof. Norbert Lameire* z Gentu (Belgie) se zabýval ve své přednášce „*Nefrologie v nespravedlivém světě*“ omezenou dostupností náhrady funkce ledvin v rozvojových zemích a nutností časného screeningu chronického onemocnění ledvin. *Prof. Joachim Anders* z Mnichova (Německo) objasnil ve své přednášce současné názory na *patogenezi systémového lupus erythematoses* a zdůraznil podobnost mezi tímto onemocněním a chronickou virovou infekcí. Poslední plenární přednášku přednesl *Ing. Stanislav Kmoch* z Ústavu dědičných metabolických chorob I. LF UK a VFN v Praze, který se dlouhodobě zabývá *genetickým podkladem familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie*. Vysvětlil, že jde o geneticky heterogenní onemocnění patogeneticky podmíněné poruchou sekrece uromodulinu. Nedávné celogenomové analýzy ukázaly, že porucha funkce uromodulinu může být jedním z hlavních rizikových faktorů chronického onemocnění ledvin v běžné populaci.

Nejvýznamnější studií prezentovanou v sekci nových klinických studií (Late breaking trials) byla *studie BEAM*, která byla v den prezentace na kongresu současně publikována v *New England Journal of Medicine*. Bardoxolon, látka s protizánětlivými a antioxidačními účinky, zvýšila u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3b a 4 odhadovanou glomerulární filtraci o téměř 50 %. Tento rychle vzniklý a na dávce bardoxolonu závislý účinek přetrvával po celou dobu podávání a částečně přetrvával i čtyři týdny po jeho vysazení. Dále byly prezentovány výsledky dvou studií srovnávajících hemodiafiltraci a hemodialýzu se závěrem, že pro příznivý prognostický efekt hemodiafiltrace je nutný velký výměňový objem tekutin (více než 17 litrů, resp. 20 litrů). Ve *studii RAVE* byla jednorázová léčba rituximabem u pacientů s nově diagnostikovanou či relabující ANCA-asociovanou vaskulitidou stejně účinná jako 18měsíční konvenční léčba cyklofosfamidem a azathioprinem.

Kongres ERA-EDTA se do Prahy vrátil po 31 letech, naposledy ho v Praze v roce 1980 pořádal prof. Albert Válek, tehdy ale v Průmyslovém paláci „pouze“ asi s 2 000 účastníky. 2. kongres Mezinárodní nefrologické společnosti, kterému předsedal v Obecním domě v Praze v roce 1963 prof. Jan Brod, měl jen 899 účastníků. Získat kongres do Prahy nebylo vůbec snadné, zejména proto, že Kongresové centrum v Praze nemělo požadovaný rozsah výstavních ploch. K rozhodnutí výboru ERA-EDTA organizovat kongres v Praze významně přispěl prezident ERA-EDTA prof. Gérard London a také dlouhodobé úsilí České nefrologické společnosti charakterizované mj. organizací řady dalších, i když podstatně menších nefrologických kongresů, kongresů Mezinárodní společnosti pro čištění krve (ISBP) v letech 1999 a 2007, ANCA workshopu v roce 2003 a zejména Euro-PD v roce 2005.

U příležitosti kongresu ERA-EDTA vyšlo speciální číslo časopisu České nefrologické společnosti *Kidney and Blood Pressure Research* s 13 přehlednými referáty, které také zazněly na kongresu. Toto číslo bylo v kongresových taškách k dispozici všem delegátům kongresu.

Vladimír Tesář