

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IX Číslo 4

srpen 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 Dusilová Sulková, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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

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

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


MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 SV Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

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

- *Od diagnostiky k terapii ichemické choroby srdeční u pacientů v chronickém dialyzačním léčení: existuje optimální metoda revaskularizace?*..... 54

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Aliskiren v kombinaci s losartanem u IgA nefropatie: otevřená pilotní studie*..... 56
- *Antagonisté chemokinových receptorů – nová slibná léčba diabetické nefropatie?*..... 57
- *Vztah sepse a akutního poškození ledvin – složitější, než si myslíme* 59
- *Bardoxolon zvyšuje u pacientů s diabetem a pokročilou renální insuficiencí glomerulární filtraci*..... 60
- *Studie SHARP: simvastatin + ezetimib versus placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin*..... 61
- *Nižší glomerulární filtrace a vyšší albuminurie jsou spojeny s horší nefrologickou prognózou* 63
- *Lze riziko renální biopsie významně redukovat podáním desmopresinu?*..... 64
- *Je smysluplné transplantovat ledvinu nemocným s AL amyloidózou? Dlouhodobé výsledky.* 65
- *Úprava závažné refrakterní hypokalcémii po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou teriparatidem* 66
- *Neutropenie po transplantaci ledviny je spojena s horšími výsledky*..... 67



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Od diagnostiky k terapii ischemické choroby srdeční u pacientů v chronickém dialyzačním léčení: existuje optimální metoda revaskularizace?

MUDr. Richard Fojt, Kardiochirurgická klinika, Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Praha

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

Prevalence pacientů s terminálním poškozením ledvin vyžadujících chronickou dialyzační léčbu celosvětově stoupá. Je známou skutečností, že prognóza této skupiny nemocných je závažná jak z hlediska mortality, tak z hlediska polymorbidity. Mortalita se v prvním roce dialyzačního programu pohybuje do 20 %, přičemž více než 60 % pacientů zemře před dovršením desátého roku dialyzační léčby (De Lima et al., 2006). Hlavní příčinou mortality jsou onemocnění srdce, která se na celkové úmrtnosti podílejí zhruba 45 % (USRDS, 2006 Annual Data report). Ze srdečních onemocnění je v popředí akutní infarkt myokardu (AIM), který se na všech kardiálních úmrtích podílí asi 20 %. Navíc výskyt AIM je v populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) třikrát vyšší než v populaci obecné a v průběhu prvních dvou let od zahájení náhrady funkce ledvin jím onemocní cca 12 % pacientů. (Herzog et al., 2003). Nejčastějším mechanismem úmrtí z kardiálních příčin je však náhlá srdeční smrt arytmogenního původu, což je podobné jako v populaci bez selhání ledvin. Riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin se netýká pouze osob dialyzovaných, ale i pacientů s lehčími formami CKD – v této skupině pacientů je dokonce vyšší než riziko rozvoje terminálního selhání ledvin (Ashrith et al., 2010).

Vysoké zastoupení kardiovaskulárních onemocnění ve skupině pacientů s CKD lze vysvětlit jednak stárnutím této specifické populace, jednak vysokým zastoupením tradičních rizikových faktorů, které konečkoncům vedly k poškození ledvin (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidémie), a konečně přítomností dalších rizikových faktorů, které buď přímo, nebo nepřímo souvisejí s porušenou funkcí ledvin (anémie, poruchy kalcium-fosfátového metabolismu, malnutrice, hemodialýza apod.). Jelikož pravděpodobnost srdečních příhod u pacientů s CKD převyšuje 20 % v následujících 10 letech, můžeme tak selhání ledvin považovat za ekvivalent ischemické choroby srdeční (ICHS). Vzhledem k tomu, že máme v rukou nástroje, jak nepříznivou situaci zvratit (léky s prokázaným pozitivním vlivem na prognózu, chirurgické a katetrizační metody revaskularizace), je zcela zásadním krokem včasná identifikace vysoce rizikových pacientů a jejich záchyt ještě před vstupem do pravidelného dialyzačního léčení.

Diagnostika ICHS u dialyzovaných

Nejvíce využívanými metodami k odhalení ICHS jsou zátěžové testy, především zátěžová perfuzní scintigrafie myokardu a dobutaminová echokardiografie. Klasická ergometrie či 24hodinové monitorování EKG (holterovské vyšetření) jsou zatíženy rizikem chybného a obtížného hodnocení vzhledem k časté přítomnosti známek hypertrofie levé srdeční komory u pacientů s CKD (Rostand et al., 2000). Naprosto zásadní je validní interpretace výsledků zátěžových testů. Schopnost neinvazivního zátěžového testu odhalit významnou koronární stenózu se neshoduje se schopností předpovědět závažné koronární příhody. Senzitivita zátěžové perfuzní scintigrafie v odhalení hemodynamicky vý-

znamné stenózy se v různých studiích pohybuje v rozmezí 37–92 % a specifická v rozmezí 72–89 % (Herzog et al., 2003). O něco vyšší senzitivitu lze pak očekávat od dobutaminové echokardiografie. Rozhodně platí, že negativní výsledek některého z výše zmíněných zátěžových vyšetření je spojen s nižším rizikem budoucího AIM a srdeční smrti. Průkaz reverzibilní ischemie implikuje provedení koronarografie, a to (vzhledem k horší senzitivě zátěžových metod u dialyzovaných pacientů) i u reverzibilních defektů malého rozsahu. Ke stejnému vyšetření bychom se měli uchýlit i v případě významného poklesu ejekční frakce levé srdeční komory (< 40 %). Někteří autoři doporučují provedení koronarografie i v případě nálezu ireverzibilních defektů při zátěžovém vyšetření svědčícím pro poinfarktovou jizvu. V souladu s výše zmíněným platí, že nejspolehlivějším vyšetřením k odhalení přítomnosti významné koronární nemoci u dialyzovaných pacientů je koronarografie. Korelace výsledku zátěžového vyšetření s přítomností významné koronární stenózy je totiž mnohdy špatná a některé studie navíc prokázaly, že přítomnost stenózy koronární tepny nad 70 % je lepším prediktorem budoucích kardiovaskulárních příhod než klinická prezentace a výsledek zátěžového testování (De Lima et al., 2006). Mnohá centra například u diabetiků s terminálním poškozením ledvin vždy provádějí koronarografii před jejich zařazením na čekací listinu pro transplantaci ledviny.

V souvislosti s koronarografií prováděnou u pacientů s CKD je třeba zmínit problematiku kontrastem indukované nefropatie (CIN), která je potenciálně závažnou komplikací. Rizikovými faktory CIN jsou snížená vstupní úroveň renální funkce, aterosklerotické postižení periferních cév, diabetes mellitus, přítomnost srdečního selhání, volumová deplece, chronické onemocnění jater a množství podané kontrastní látky. CIN může být závažným problémem i u dialyzovaných pacientů ve smyslu zániku reziduální renální funkce, resp. vzniklých problémů s udržení eurolémie, která koreluje s horším přežíváním pacientů. Prevencí CIN je použití izoosmolárních, méně nefrotoxických kontrastních látek, dostatečná hydratace pacienta před vyšetřením i po něm a snad i aplikace acetylcysteinu perikatetrizačně.

V neposlední řadě je potřeba zmínit skutečnost, že během katetrizace je u dialyzovaných pacientů vyšší riziko krvácení. K výkonu je proto třeba přistupovat s adekvátní hodnotou hemoglobinu.

Revaskularizační terapie ICHS u dialyzovaných

Terapii ICHS můžeme rozdělit na léčbu akutního koronárního syndromu a chronických forem ICHS. Léčba je vždy komplexní a má řadu součástí, nicméně v obou případech je její nedílnou a často nejvýznamnější částí revaskularizační léčba, na niž se soustředíme v dalším textu.

Akutní koronární syndrom (AKS), a zejména AIM, je u dialyzovaných pacientů katastrofickou příhodou se špatnou prognózou. V Herzogově studii probíhající v letech 1990–1995 byla uváděna roční mortalita 62 % a dvouletá mortalita 74 %. Souvisí to s již

výše zmiňovanou relativně nízkou účinností diagnostiky a obvykle s nedostupností okamžité dostatečně intenzivní terapie. V léčbě AKS se takřka výlučně jako revaskularizační metoda používá perkutánní koronární intervence (PCI), jejíž zavedení do rutinní léčby významně snížilo mortalitu a obecně zlepšilo prognózu nemocných s CKD při jakémkoli stupni renálního poškození (Bassand et al., 2007). Nedávno publikovaná studie (Inrig et al., 2008) ukázala, že koronarografie (s ev. PCI) u nemocných s CKD oproti medikamentózní léčbě nijak nezhoršuje dlouhodobý vývoj glomerulární filtrace. Rozhodnutí o provedení koronarografie/PCI však musí být vždy individuálně zváženo podle poměru kardiovaskulárního rizika úmrtí a renálního rizika rozvoje CIN. V urgentních případech (STEMI, klidové stenokardie s depresiemi ST, akutní srdeční selhání či šok) se koronarografie provádí okamžitě, bez ohledu na renální funkce. U stabilizovaného nemocného (bez stenokardií, známek srdečního selhání, elevací či depresí úseků ST) lze naopak výkon provést elektivně, až je renální funkce stabilní. Takový elektivní výkon by se měl provádět jako „staged procedure“ (koronarografie následovaná až za několik dnů PCI nebo koronarografie + PCI jedné tepny následovaná za týden PCI dalších tepen).

Používání intervenčních výkonů při AKS však současně otevřelo některé nové problémy. Například antitrombotická terapie u dialyzovaných pacientů s AKS je limitována farmakokinetikou léčiv a možností monitorace léčby. Aplikace nefrakcionovaného heparinu je upravována dle ACT či APTT, zatímco nízkomolekulární heparin by se u pacientů s selháním ledvin neměl používat z důvodu bezpečnosti (dlouhý poločas) i nemožnosti okamžité monitorace terapeutického účinku. Dalším možným antikoagulantem během PCI je bivalirudin – přímý inhibitor trombinu. Použití duální antiagregační terapie v situaci PCI je standardem i u pacientů s terminálním poškozením ledvin. Jiný problém představuje načasování hemodialýzy po AIM u pacientů v pravidelném dialyzačním léčení. Názory jsou stále kontroverzní. Herzog (2003) doporučuje v prvních 24 hodinách po AIM nedialyzovat (pokud si to nevyžádá metabolická situace pacienta) pro vysoké riziko závažných arytmií v tomto období, jak to ukázala práce Konga (2005).

Optimální metoda revaskularizace v případě chronické ICHS u dialyzovaných pacientů je kontroverzní. Na straně jedné stojí PCI, která s sebou nese nižší hospitalizační a krátkodobou mortalitu, avšak vyšší potřebu opakované revaskularizace a vyšší dlouhodobou mortalitu. Na straně druhé je provedení chirurgické revaskularizace (coronary artery bypass grafting, CABG). CABG je zatížen vyšší perioperační mortalitou, která v různých studiích dosahuje 5–20 % a je přibližně třikrát vyšší než u pacientů bez selhání ledvin. Častou příčinou úmrtí bývá např. sepse či intraabdominální komplikace (Ariyoshi et al., 2006). Zvýšeno je rovněž riziko perioperačních komplikací zahrnujících mediastinitidu, cévní mozkovou příhodu i nutnost prolongované umělé plicní ventilace. Tyto skutečnosti ve svém důsledku vedou k delšímu pobytu pacientů na jednotce intenzivní pooperační péče a v nemocničním zařízení. CABG však ve srovnání s PCI přináší lepší dlouhodobé výsledky a tento pozitivní vliv se manifestuje již zhruba po roce od provedení výkonu. Přežívání dialyzovaných pacientů po CABG se v různých studiích pohybovalo v rozmezí 71–95 % v prvním roce, 44–84 % ve třech letech a 32–82 % za pět let (Ashrith et al., 2010). Herzog (2002) pozoroval dvouleté přežívání po CABG provedené v letech 1995–1998 v 56 %, zatímco po PCI jen ve 48 %.

Negativní prognostické faktory dlouhodobého přežívání po CABG jsou shodné s těmi, jež se týkají pacientů bez nutnosti dialyzační léčby, a zahrnují sníženou ejekční frakci levé komory, pokročilý věk, předchozí AIM, chronickou obstrukční plicní

nemoc a emergentní výkon. Rovněž kombinace chronického selhání ledvin a diabetu je velmi závažná a dlouhodobé přežívání dialyzovaných diabetiků po revaskularizaci je ve srovnání s dialyzovanými bez diabetu výrazně horší. Použití vnitřní mamární tepny (IMA) jako štěpu na ramus interventricularis anterior (RIA) má ve srovnání s venózními štěpy naopak protektivní charakter. Je však nutno zdůraznit, že použití IMA na stejné straně, na které je založena arteriovenózní fistula, vede k riziku koronárního steal fenoménu v průběhu dialýzy a může způsobit anginózní obtíže během dialýzy.

CABG bez mimotělního oběhu (operace na bijícím srdci) teoreticky skýtá určité výhody vyplývající z méně dramatických přesunů tekutin během operace a menšího výskytu krvácivých komplikací oproti operacím s mimotělním oběhem. V patogenezi negativního vlivu mimotělního oběhu se uplatňuje nízký perfuzní tlak, nepulsatilní průtok a uvolnění zánětlivých mediátorů. Ne všechny studie však výhodu operací na bijícím srdci potvrdily (Ariyoshi et al., 2006).

Na našem pracovišti bylo v letech 2000–2010 operováno celkem 34 pacientů v chronickém dialyzačním léčení. Ve většině případů šlo o CABG, menší část pacientů podstoupila kombinovaný výkon (CABG + operace chlopně) či izolovaný výkon na chlopni. Ve skupině pacientů po prostém CABG jsme zaznamenali 30denní mortalitu 8,3 % a roční, resp. dvouleté přežívání 84 %, resp. 72 %. Výhodu operace bez použití mimotělního oběhu jsme i vzhledem k omezenému počtu pacientů neprokázali (Fojt et al., 2011).

Další již výše zmíněnou možností revaskularizace je PCI. Pacienti s terminálním poškozením ledvin vykazují častěji difúzní poškození koronárních tepen, léze jsou častěji kalcifikované, a proto je zde patrně vyšší riziko selhání PCI. Výskyt restenózy po PCI u dialyzovaných pacientů v observačních studiích značně kolísá (20–60 %). Také roční mortalita u dialyzovaných pacientů po PCI je téměř třikrát vyšší než u osob nedialyzovaných (Ashrith et al., 2010). Hlavní nevýhodou PCI u dialyzovaných pacientů je však krátká životnost výkonu. Použití kovových stentů je spojeno s vysokým rizikem restenózy a další progresi aterosklerotického poškození v neošetřených segmentech cév. Nabízí se tak použití stentů lékových, které je spojeno s nižším výskytem restenózy.

Z výše uvedených skutečností lze vyvodit určitá obecná doporučení (Widimský et al., 2010). Pacienti, kteří nepotřebují revaskularizaci v povodí RIA, jsou kandidáty PCI, preferenčně s použitím stentů. CABG u těchto pacientů může být zvažován pouze při opakovaných epizodách restenózy, kde jiné strategie (např. lékové stenty) nejsou účinné. Pacienti vyžadující revaskularizaci v povodí RIA by měli být indikováni k CABG s použitím IMA, zejména pak jde-li o nemoc více tepen nebo o diabetiky. Poškození RIA jako nemoc jedné tepny vyžaduje individuální přístup ovlivněný dalšími komorbiditami a často je prvním krokem PCI, a teprve při rozvoji nemoci více tepen následuje CABG (Herzog et al., 2003).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že i v případě pacientů s terminálním poškozením ledvin musíme při volbě revaskularizační strategie uplatňovat individuální přístup odrážející rozsah a charakter poškození koronárního řečiště, další komorbidit a samozřejmě i přání pacienta. V budoucnu lze očekávat studie srovnávající chirurgické přístupy s novějšími PCI technikami (zejména použití lékových stentů) i u této specifické populace nemocných.

Nemocní s CKD mají vysoké riziko infarktu myokardu a kardiovaskulárního úmrtí, a proto by měli být indikováni ke koro-

narografii/revaskularizaci podle stejných kritérií jako pacienti bez CKD. U každého nemocného přijatého pro AKS by měla být vypočtena glomerulární filtrace a provedena dostupná prevence CIN. Nejvhodnějším antikoagulantem při CKD je heparin korigovaný podle aPTT (či ACT).

Literatura

- Ariyoshi T, Eishi K, Yamachika S, et al. Perioperative and mid-term results of coronary bypass surgery in patients undergoing chronic dialysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:257–264.
- Ashrith G, Elayda MAA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:9–18.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. for ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
- De Lima JGG. Practical ways to deal with the high burden of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *San Paulo Med J* 2006;124:36–41.

Fojt R, Straka Z, Rychlík I. Kardiologické výkony u chronicky dialyzovaných pacientů – zkušenosti z Kardiocentra FNKV (poster). Soubor abstrakt z 19. kongresu ČKS. Brno: 2011.

Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.

Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2556–2572.

Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2629–2633.

Inrig JK, Patel UD, Briley LP, et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:934–940.

Kongo M, Fujii E, Matsuoka K, et al. Changes in autonomic nervous activity after catheter ablation of atrial tachycardia arising from the atrioventricular annulus. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl 1):S237–S241.

Rostand SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1948–1956.

Widimský P, Rychlík I. Renal disease and acute coronary syndrome. *Heart* 2010;96:86–92.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Aliskiren v kombinaci s losartanem u IgA nefropatie: otevřená pilotní studie

Tang SCW, Lin M, Tam S et al. Aliskiren combined with losartan in immunoglobulin A nephropathy: an open-labeled pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1976–1983.

Aliskiren, perorální přímý inhibitor reninu (DRI – direct renin inhibitor), je stále ještě poměrně nový lék, který se ponejvíce užívá v léčbě diabetické nefropatie a hypertenze. Jeho potenciální využití u nedibetických chronických nefropatií, kdy se na progresi nefropatie podílí aktivovaný renin-angiotensinový systém (RAS), nebylo dosud dostatečně zkoumáno. Autoři referované studie se zaměřili na léčbu aliskirenem u pacientů s IgA nefropatií (IgAN).

Šlo se o otevřenou prospektivní studii zaměřenou na zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby aliskirenem u pacientů s IgAN ve fázi perzistentní proteinurie přítomné navzdory léčbě maximální doporučenou dávkou blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB). Do studie během devíti měsíců zařadili konsektivně všechny pacienty, u nichž byla biopticky verifikována IgAN. Další vstupní laboratorní podmínkou byl nález poměru močového proteinu/kreatininu (PCR) > 113 mg/mmol (resp. > 1 000 mg/g) ve vzorku první ranní moči (tedy přibližně kvantitativní proteinurie > 1,0 g/24 h), prokázaný v minimálně dvou vzorcích moči v intervalu ≥ 4 týdny, který přetrvával i přes zavedenou chronickou léčbu ARB (> 3 měsíce) v maximální dávce, v daném případě šlo o losartan 100 mg denně. Vylučovací kritéria zahrnovala odhadnutou glomerulární filtraci (eGF) < 15 ml/min/1,73 m² (tj. < 0,25 ml/s), současný histologický průkaz jiné průvodní nefropatie, vstupní hodnoty kalémie > 5,2 mmol/l při zavedené léčbě ARB, přítomnost diabetes mellitus, recentní léčbu kombinací inhibitorem ACE + ARB či léčbu imunosupresiv. Studie trvala 12 měsíců a hlavním sledovaným ukazatelem byla změna proteinurie po přidání aliskirenu k losartanu. Vstupní dávka aliskirenu činila 150 mg/d, po čtyřech týdnech byla zvýšena na 300 mg/d, s cílovým TK < 130/80 mm Hg. K dosažení tohoto TK ovšem mohla být použita i jiná antihypertenziva s výjimkou inhibitorů ACE. V průběhu léčby byly pravidelně sledovány obvyklé rutinní klinicko-laboratorní parametry, ale taktéž byly odebrány vzorky na vyšetření některých humorálních parametrů – plazmatické reninové aktivity (PRA), sérového aldosteronu a dále interleukinu 6 (IL-6) a transformačního růstového faktoru (TGF-β).

Statistická analýza byla provedena pomocí programu SPSS, bylo dosaženo 90% síly studie detekovat signifikantní změnu proteinurie na hladině významnosti $p = 0,05$.

Do studie bylo zahrnuto celkem 25 pacientů a ukončilo ji 21 pacientů, věkový průměr činil $47,7 \pm 10,9$ roků, převaha byla žen (14 : 6). Průměrný body-mass index (BMI) činil $26 \pm 5,0$ kg/m², průměrná doba diagnózy IgAN byla $64,8 \pm 47$ měsíců. Vstupní sérová koncentrace kreatininu činila 172 ± 71 μmol/l při eGF $40,3 \pm 21,2$ ml/min/1,73m². Průměrná hodnota poměru močového proteinu/kreatininu byla 196 ± 121 mg/mmol, resp. $2,0 \pm 1,0$ g/24 h. Pacienti byli normoalbuminemičtí ($39,7 \pm 4,0$ g/l) a normokalemičtí ($4,5 \pm 0,7$ mmol/l).

Po šesti měsících trvání studie došlo k redukci močového PCR o 22 % (95% interval spolehlivosti [IS] 9,1–36,7; $p = 0,029$ oproti vstupním hodnotám), zatímco na konci studie bylo dosaženo ještě výraznější redukce močového PCR, tj. o 26,3 % (95% IS 20,1–43,6; $p = 0,001$ oproti vstupním hodnotám), přičemž 24 % pacientů dosáhlo více než 50% snížení močového PCR. V průběhu studie nebyla u žádného z pacientů zaznamenána významná změna eGF, sérových koncentrací albuminu a IgA ani hodnot BMI. Dále došlo k významnému snížení PRA u všech pacientů o $83,7 \pm 16,8$ % ($p < 0,0001$), zatímco sérové koncentrace aldosteronu byly redukovány jen u 52 % pacientů. Pokud jde o hodnoty středního TK, byly v průměru nezměněny po šesti měsících a mírně redukovány na konci studie. Sérové koncentrace IL-6 a TGFβ byly po šesti měsících léčby signifikantně sníženy ($p < 0,05$, resp. $p = 0,01$), zatímco koncentrace v moči zůstaly nezměněny. Pokud jde o nežádoucí účinky léčby, u dvou pacientů (8 %) byla zaznamenána alergická reakce (pruritus a mírný angioedém), která vymizela po vysazení aliskirenu, u dalších dvou pacientů byly zaznamenány palpitace a u šesti pacientů (24 %) došlo k rozvoji hyperkalémie ($K > 5,5$ mmol/l), která byla účinně zvládnuta buď přidáním diuretika do medikace, či podáním iontoměniče, bez nutnosti vysazení aliskirenu.

Autoři uzavírají, že studie potvrdila antiproteinurický účinek aliskirenu u pacientů s IgAN, s významným snížením proteinurie. Dále doporučují uspořádání prospektivní dlouhodobé studie s cílem stanovení účinnosti renoprotektivity aliskirenu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Aliskiren je přímý inhibitor reninu, který patří mezi léky relativně nově uvedené na trh. Dostupná data prokázala jeho bezpečnost

a účinnost v léčbě arteriální hypertenze (Oparil et al., 2007). Současně byl prokázán i jeho antiproteinurický účinek u pacientů s diabetem 2. typu s mikroalbuminurií po přidání k již zavedené léčbě ARB (studie AVOID) (Parving et al., 2008) či dokonce nezávisle na úrovni renální funkce, resp. tíži renální insuficience (Persson et al., 2010). Výsledky těchto studií naznačily, že aliskiren může mít též pozitivní vliv i u ostatních chronických nefropatií nediabetického původu, u nichž aktivace RAS představuje jednu z klíčových rolí při progresi nefropatie. IgAN představuje vhodný model takové nefropatie, s prokázanou aktivací RAS a s prokázaným přínosem při léčbě inhibitory ACE či ARB (Coppo et al., 2007).

Autoři námi diskutované studie, která je první prací referující o užití aliskirenu v léčbě IgAN, na základě těchto předpokladů navrhli i uspořádání své studie, které bylo dosti podobné jako ve studii AVOID (Parving et al., 2008). Není proto celkem žádným překvapením, že i dosažené výsledky byly podobné, tj. redukce močového PCR 22 % versus 20 %, i když byly přítomny jisté rozdíly ve studované populaci – např. etnické (čínský původ 100 % vs. 2 %), nižší BMI (26 vs. 33), nižší eGF (40,3 vs. 68,5 ml/min/1,73m²) a vyšší proteinurie, resp. PCR (geometrický průměr 167 vs. 58 mg/mmol). Na druhou stranu byl výrazný rozdíl ve velikosti studované populace (25 vs. 599 pacientů).

Dosažený antiproteinurický účinek byl nezávislý na TK, protože všichni pacienti byli v průběhu celé studie normotenzní. Na druhou stranu došlo k dramatickému poklesu PRA (o více než 70 % vstupních hodnot), zatímco hodnoty aldosteronu tento pokles zdaleka nekompensovaly. Je proto věcí diskuse, jak se vlastně antiproteinurický a antihypertenzivní účinek uplatňuje v kontextu celé kaskády RAS a její možné blokády. Pravděpodobně se mohou uplatňovat tři následující mechanismy:

1. reninem katalyzovaná konverze angiotensinogenu na angiotensin I je účinnější než ostatní stupně konverze RAS kaskády, resp. její zablokování se projevuje efektivněji než zablokování vyšších stupňů RAS kaskády (Hollenberg, 2007);
2. bylo prokázáno, že aliskiren redukuje nejenom PRA, ale i renální expresi (pro)reninového receptoru, který má svoji funkci i jako mediátor v zánětlivé a fibrotické metabolické cestě u mesangálních buněk (Nguyen et al., 2002) či u animálního modelu diabetu (Feldman et al., 2008); aliskiren tak může přispívat k orgánové protekci cestou snížení škodlivého účinku aktivovaného (pro)reninového receptoru, který je nezávislý na aktivaci angiotensinu II;
3. aliskiren z principu svého účinku blokuje jak uvolnění reninu tak následné zvýšení PRA, které je naopak typické při léčbě inhibitory ACE či ARB (Oparil et al., 2007; Uresin et al., 2007). Tímto způsobem přerušuje potenciálně nežádoucí zpětnou vazbu RAS.

Zajímavou otázkou je i účinnost kombinované blokády aliskirenu s jiným blokátorem RAS versus monoterapie. V recentně publikované studii (Persson et al., 2009) bylo u pacientů s DM 2. typu a albuminurií prokázáno, že kombinace aliskirenu a irbesartanu vykazuje vyšší antiproteinurický účinek než jejich léčba jako monoterapie. Ovšem i přidání aliskirenu k již zavedené monoblokádě ARB (Parving et al., 2008) či duální blokádě inhibitory ACE + ARB (de Nicola, 2011) vedlo k dalšímu snížení albuminurie. Je tedy pravděpodobné, že kromě „klasické“ blokády RAS se uplatňují i další antiproteinurické mechanismy popsané výše.

Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků léčby blokátory RAS je rozvoj hyperkalémie, který je typický zejména při přítomné renální insuficienci a často vede k nutnosti snížení dávek či vysazení

léčby. Je třeba mít na zřeteli, že v referované studii byla incidence hyperkalémie vyšší (24 %) než např. ve studii AVOID (13,7%) (Parving et al., 2008). Důvodem pravděpodobně byla přítomnost pokročilejšího stupně renální insuficience (viz hodnoty eGF výše). Na druhou stranu však bylo možné hyperkalémii dobře zvládnout přidáním diuretiky a u žádného pacienta nevedla k nutnosti vysazení aliskirenu.

Lze uzavřít, že aliskiren se prokázal jako lék účinný u IgAN nejen jako antihypertenzivum, ale i jako účinné antiproteinurické agens, které pravděpodobně prostřednictvím tohoto účinku bude disponovat i velmi slibným potenciálem jako lék zpomalující progresi jakékoli chronické nefropatie s proteinurií. Tento předpoklad bude však nutno ověřit uspořádáním dlouhodobé randomizované studie.

Literatura

- Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880–1888
- Feldman DL, Jin L, Xuan H et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension* 2008; 52: 130–136
- Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the clinical perspectives? *Semin Nephrol* 2007; 27: 511–518
- Nguyen G, Delarue F, Burckle C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–1427
- Nicola L de, Zamboli P, Bellizzi V et al. Letter to the Editor. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 959–965
- Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221–229
- Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446
- Persson F, Lewis JB, Lewis EJ et al. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 2304–2309
- Persson F, Rossing P, Reinhard H et al. Renal Effects of Aliskiren Compared With and in Combination With Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes, Hypertension, and Albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32: 1873–1879
- Uresin Y, Taylor AA, Kilo C et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190–198.

Antagonisté chemokinových receptorů – nová slibná léčba diabetické nefropatie?

Sayyed SG, Ryu M, Kulkarni OP, et al. An orally active chemokine receptor CCR2 antagonist prevents glomerulosclerosis and renal failure in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2011;80:68–78.

Diabetická nefropatie (DN) je nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin, a to i přesto, že u řady nemocných jsou glykémie uspokojivě kompenzované a že je u nich účinně blokován systém RAAS. Histologicky je pro pokročilejší stadia DN charakteristická glomeruloskleróza, která je výsledkem zvýšené akumulace extracelulární matrix a ztráty podocytů. V poslední době se předpokládá, že v pozdějších fázích vývoje histologických změn hraje roli i lokální zánět. Toto zjištění podporují i některé výsledky ze studií na zvířatech, které ukazují, že podání mykofenolát mofetilu, metotrexátu či radioterapie vedou k redukcii albuminurie a ústupu glomerulosklerózy u potkanů se streptozotocinovou nefropatií (zvířecí model DN) (Yozai, 2005; Utimura, 2003). Přesný imunitní podklad intrarenální inflamace není dosud znám, klíčovou roli zde ale zřejmě hrají makrofágy. Blokáda makrofágů může působit protektivně na progresi nefropatií včetně DN. Tato blokáda by však neměla být plošná, ale zaměřená jen na podtyp M1, který je zodpovědný za zvýšenou produkci prozá-

nětlivých cytokinů a volných kyslíkových radikálů. Makrofágy M2 jsou naopak zdrojem produkce protizánětlivých cytokinů, např. interleukinu 10 a transformujícího růstového faktoru β (TGF β). Makrofágy a monocyty se prostřednictvím svého povrchového receptoru CCR2 vážou na CC-chemokiny. U pacientů s DN bylo prokázáno, že mají v moči vyšší koncentrace CC-chemokinů, který je označován jako monocyt-chemoatraktivující protein 1 (MCP-1; CCL2). Tento protein, zvýšeně exprimovaný mesangialními buňkami ledvin při hyperglykémii, zprostředkovává pomocí receptoru CCR2 na povrchu monocytů jejich migraci z kostní dřeně do oběhu, odkud se dostávají do tkání včetně glomerulů. Myši s deficitem CCL2 a s diabetem 1. i 2. typu vykazují nižší počet makrofágů v renálním parenchymu a mají menší poškození glomerulosklerózy i lepší glomerulární filtraci (GF) než diabetické myši bez deficitu. Blokáda působení CCL2 v ledvinách inhibicí receptoru CCR2 na povrchu monocytů by tedy mohla vést ke zpomalení progresu DN.

RO5234444 je látka určená pro perorální podávání, která je schopna blokovat buňky CCR2+. Cílem komentované studie bylo posoudit, zda podávání RO5234444 dokáže redukovat počet makrofágů v renální tkáni myši s experimentálně navozenou DN (db/db) a současně zabránit vzniku diabetické glomerulosklerózy. Od podání RO5234444 se také očekávalo snížení proteinurie a zlepšení GF.

U myši samčího pohlaví typu db/db byla provedena unilaterální nefrektomie za účelem zvýšení glomerulární hyperfiltrace a akcelerace glomerulosklerózy. Od 16. do 24. týdne věku byla část myši krmena různě velkou dávkou RO5234444, a to tak, aby byla dosažena IC₅₀ (taková dávka antagonisty, aby došlo k 50% inhibici sledovaného cíle; v tomto případě 50% redukci počtu makrofágů, ale bez ovlivnění počtu neutrofilů). K ověření účinnosti RO5234444 byla vyšetřována inhibice chemotaxe a současně i internalizace receptoru.

Výsledky studie ukázaly, že exprese CCR2 mRNA byla vyšší u myši, které byly zabity po šesti měsících, v porovnání s těmi, které byly vyšetřovány po šesti týdnech; uninefektomované myši měly současně výrazně zvýšenou expresi mRNA CCR2 v porovnání se skupinou bez nefrektomie, a to jak v šestém týdnu, tak v šestém měsíci. Uninefektomované myši, které byly od čtvrtého měsíce krmeny RO5234444 (v dávce 100 mg/kg) měly v porovnání s uninefektomovanými jedinci krmenými jen placebem významně snížený počet monocytů cirkulujících v periferní krvi; koncentrace glukózy a tělesná hmotnost léčbou nebyly ovlivněny.

Blokáda CCR2 vedla k redukci počtu makrofágů v glomerulech o 65 % a v intersticiu o 50 %. U těchto myši byla rovněž významně snížena četnost výskytu glomerulosklerózy. Léčba RO5234444 také zvyšovala počet podocytů, které jsou u uninefektomovaných diabetických myši oproti zdravým sníženy zhruba o 30 %. Důvodem je blokáda apoptózy podocytů. Z hlediska funkčních parametrů vedlo podávání RO5234444 u uninefektomovaných myši k signifikantnímu zlepšení GF v porovnání s jedinci léčenými placebem ($p < 0,05$) a současně také ke snížení poměru albumin/kreatinin ($p < 0,05$; redukce zhruba o 50 %).

Závěrem autoři konstatovali, že blokáda CCR2 významně snížila počet monocytů v renální tkáni, ale neovlivnila počet infiltrujících neutrofilů. Snížila také množství makrofágů a apoptotických podocytů v glomerulech. Léčba tedy byla spojena s nálezem většího počtu intaktních podocytů a redukcí glomerulosklerózy v glomerulech, vedla ke snížení albuminurie a významnému zvýšení GF. Tato nadějná preklinická data by v brzké budoucnosti měla být následována studiemi na pacientech s diabetickou nefropatií.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Chemokiny jsou nízkomolekulární heparin-vázající molekuly secernované jednak buňkami imunitního systému, jednak i dalšími buňkami různých tkání. Jsou to polypeptidy o molekulové hmotnosti 8 až 15 kDa, které jsou tvořeny 70–400 aminokyselinami a mají schopnost chemotakticky působit na buňky imunitního systému. Dnes je známo více než 50 chemokinů, které se dělí do čtyř skupin podle počtu a pozice cysteinových zbytků na NH₂-terminálním konci polypeptidu. Tyto čtyři skupiny chemokinů se odlišují jak strukturně, tak i funkčně. Každá skupina má schopnost chemotaxe jiných typů leukocytů: CC-chemokiny jsou chemotaktické především pro monocyto-makrofágy a lymfocyty, zatímco CXC-chemokiny jsou chemotaktické hlavně pro neutrofile. Chemokiny se účastní patogeneze mnoha autoimunitních zánětlivých onemocnění. MCP-1 (CCL2) byl nalezen například v synoviální tekutině pacientů s revmatoidní artritidou, mozkomíšním moku nemocných trpících roztroušenou sklerózou nebo lavážní tekutině z dýchacích cest u pacientů s aktivním bronchiálním astmatem (Koch, 1992, 1994; Kanad, 2002; Alam, 1996). V poslední době se ukázalo, že i u obézních nemocných se vyskytuje zvýšené množství CCR2+ makrofágů v adipocytech, což v tukové tkáni spouští imunitní proces, podobně jako je tomu při inzulinové rezistenci (Ito, 2008). V patogenezi mnoha infekčních onemocnění se chemokiny uplatňují nejen jako chemoatraktanty buněk imunitního systému, ale i jako koreceptory pro vstup virů do buněk. Každá skupina chemokinů interaguje s rodinou receptorů asociovaných s trimerními G-proteiny, které jsou exprimovány především na povrchu leukocytů.

Receptor CCR2 patří také mezi G-proteiny, má sedm transmembránových domén a specificky působí na vychytávání monocytů z kostní dřeně a jejich migraci z intravaskulárního do extravaskulárního kompartmentu. Podání RO5234444 vede k inhibici CCR2, a tím je také vysvětleno, proč myši léčené tímto inhibitorem měly snížené monocyty v periferní krvi. Současně to vedlo k situaci, že monocyty z cirkulace se neatrahovaly do renální tkáně glomerulů a výsledkem bylo snížení infiltrace ledvin těmito buňkami.

Podávání RO5234444 vedlo ke snížení albuminurie a zvýšení GF v porovnání s uninefektomovanými neléčenými diabetickými myši, současně byla redukována glomeruloskleróza. I když není zcela jasné, zda glomeruloskleróza u neléčených myši byla způsobena především přítomností diabetu či redukcí funkčního parenchymu po nefrektomii, důležité je, že byla u léčených myši menší zejména z důvodu redukce zánětlivých změn, které glomerulosklerózu doprovázejí.

Důležitá je i skutečnost, že RO5234444 je látka s malou molekulovou hmotností, která je schopna po perorálním podání blokovat specifický receptor, což by výrazně mohlo urychlit klinické studie i u lidí.

Literatura

- Alam R, York J, Boyars M, Stafford S, Grant JA, Lee J, Forsythe P, Sim T, Ida N. Increased MCP-1, RANTES and MIP-1a in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1398–1404.
- Ito A, Suganami T, Yamauchi A, et al. Role of CC chemokine receptor 2 in bone marrow cells in the recruitment of macrophages into obese adipose tissue. *J Biol Chem* 2008;283:35715–35723.
- Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al. Macrophage inflammatory protein 1- α : A novel chemotactic cytokine in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;93:921–928.
- Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al. Macrophage inflammatory protein 1- α : A novel chemotactic cytokine in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;93:921–928.
- Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, Johnson B, Evanoff HL, Haines GK, Burdick MD, Pope RM, Strieter RM. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;90(3):772–779.
- Mahad DJ, Howell SLJ, Woodroffe MN. Expression of chemokines in the CSF and correlation with clinical disease activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:498–502.

Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, et al. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int* 2003;63:209–216. Yozai K, Shikata K, Shikata M, et al. Methotrexate prevents renal injury in experimental diabetic rats via anti-inflammatory actions. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3326–3338.

Vztah sepse a akutního poškození ledvin – složitější, než si myslíme

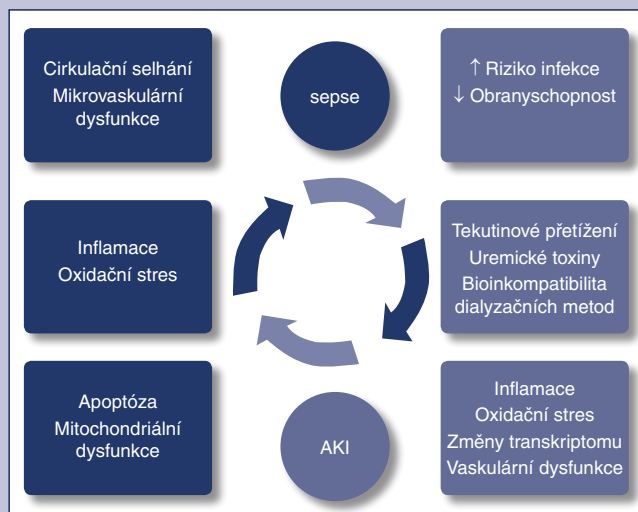
Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, Himmelfarb J, Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011;37:241–248.

Sepse je nejčastější příčinou akutního poškození ledvin (AKI). K jeho rozvoji v průběhu sepse dochází u 11–60 % pacientů v závislosti na studované populaci a zvolené definici AKI (Parmar et al., 2009). Spojení sepse a AKI s sebou nese dvojnásobně vyšší mortalitu ve srovnání s AKI jiné etiologie či ve srovnání se sepsí bez AKI, delší pobyt na JIP i v nemocnici a ohromné ekonomické nároky. Pacienti se septickým AKI se od jiné populace kriticky nemocných liší v řadě proměnných – jsou starší, mají více chronických komorbidit, závažnější míru akutní multiorgánové dysfunkce, vyšší potřebu oběhové farmakologické podpory, mechanické ventilace, a na druhou stranu vykazují lepší tendenci k zotavení renálních funkcí (Bagshaw et al., 2008). Sepse však není jen nejčastější příčinou AKI, ale může být rovněž významnou komplikací primárně neseptických forem AKI. Přesné údaje o vzájemném vztahu AKI a sepse však v literatuře chybí. Tuto mezeru si kladla za cíl částečně zacelit komentovaná studie, v níž autoři postulovali hypotézu, že sepse je častou komplikací AKI s vysokou mortalitou, dlouhým pobytem v nemocnici a špatnou reparací renálních funkcí. Odpověď na položené otázky získali autoři analýzou dat 618 kriticky nemocných pacientů s AKI, kteří jsou dlouhodobě prospektivně sledováni v pěti akademických centrech v Severní Americe v rámci programu PICARD (Mehta et al., 2004). Pacienti s AKI byli stratifikováni do tří skupin. První skupinu tvořili nemocní, jejichž hospitalizace nebyla komplikována sepsí (sepsis-free AKI; n = 194). Ve druhé skupině byli nemocní, u nichž nastala komplikace sepse po vzniku AKI (sepsis post-AKI; n = 243). A třetí skupina zahrnovala pacienty, u nichž sepse předcházela vzniku AKI (sepsis pre-AKI; n = 174). Z 611 pacientů v konečné analýze se u 40 % pacientů s AKI vyvinula komplikace v podobě sepse (medián 5 dní po stanovení diagnózy AKI), u 28 % sepse předcházela vzniku AKI a u 32 % se sepse nerozvinula, zůstali tedy tzv. sepsis-free. Nezávislémi prediktory rozvoje sepse jako komplikace AKI byly oligurie trvající déle než tři dny, tekutinové přetížení, invazivní nechirurgické procedury, závažnější onemocnění a potřeba náhrady funkce ledvin. Mortalita těchto pacientů byla významně vyšší ve srovnání s pacienty s AKI bez komplikující sepse (44 % vs. 21 %) a podobná pacientům, u nichž se AKI vyvinulo jako následek sepse (44 % vs. 48 %). Reparační renálních funkcí byla stejně špatná jako u primárně septických pacientů. Pacienti ve skupině, u níž se sepse rozvinula po vzniku AKI, byli ve srovnání s pacienty ve skupině bez sepse častěji dialyzováni (70 % vs. 50 %) a měli delší dobu hospitalizace (37 vs. 27 dní). Studie ukazuje, že sepse je častou a závažnou komplikací AKI, spojenou s vysokou mortalitou a relativně dlouhou dobou pobytu v nemocnici.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Komentovaná studie sice není typem studie, která nám ukazuje nové či optimalizované léčebné postupy, ale nutí nás k zamy-



Obrázek 1 Bidirekční vztah sepse a AKI

šlení. Jednak dokumentuje velmi nepříznivé důsledky, které s sebou nese AKI, pokud je komplikováno rozvojem sepse. Jednak nás vede k úvaze o modifikovatelných faktorech, jejichž pojmenování a ovlivnění může znamenat redukci komplikací spojených s AKI. Důvody, proč mají pacienti s AKI vyšší riziko rozvoje septických komplikací, jsou multifaktoriální (Matějovič et al., 2011):

1. rozvoj AKI je sám o sobě provázen systémovou zánětlivou odpovědí s řadou relevantních molekulárních poruch ve vzdálených orgánech (zvýšená exprese prozánětlivých genů, alterace mikrovaskulární permeability, endoteliální adheze a tkáňová infiltrace cirkulujících neutrofilů);
2. uremické toxiny, které se při selhání ledvin kumulují, mohou snížit obranyschopnost organismu;
3. kumulace tekutin s tkáňovým edémem, tvorbou výpotků je spojena s rizikem špatného hojení a infekce ran, plicní nevdusností a pneumonií či dysfunkcí gastrointestinálního traktu s možností translokace bakterií/toxinů do systémového oběhu;
4. infekční komplikace spojené s dialyzačními kanyly, i když autoři komentované studie katétry nejdůležitějším zdrojem sepse neshledali.

Uvedené vazby ukazují na obousměrný vztah sepse a poškození ledvin, do něhož je zapojena řada mechanismů, které shrnuje obrázek 1. AKI zvyšuje mortalitu sepse, a naopak sepse komplikující AKI jiné etiologie podstatně zvyšuje riziko úmrtí. Přeživší pacienti se sepsí a AKI mají horší předpoklad propuštění do domácí péče, častěji vyžadují umístění v zařízeních následné péče či na rehabilitačních odděleních. Opatření směřující k redukci incidence infekcí u těchto pacientů se tak stává jednou ze zásadních priorit v jejich léčbě.

Literatura

- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
- Matejovic M, Chvojka J, Radej J, et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. *Contrib Nephrol* 2011;174:1–11.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613–1621.
- Parmar A, Langenberg C, Wan L, et al. Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury. *Curr Drug Targets* 2009;10:1169–1178.

Bardoxolon zvyšuje u pacientů s diabetem a pokročilou renální insuficiencí glomerulární filtraci

Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. *Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2011;365:327–336.

D iabetici s chronickou renální insuficiencí jsou ohroženi vysokou (zejména kardiovaskulární) mortalitou a rizikem progresu do terminálního selhání ledvin. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) progresi renální insuficience pouze zpomaluje, u většiny pacientů (pokud dříve nezemřou) se navzdory léčbě vyvine terminální selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou či transplantací.

Chronická renální insuficience je spojena s mikrozánětem a oxidačním stresem, které mohou přispívat k endotelové dysfunkci, skleróze glomerulů a fibróze renálního intersticia a tím k progresi chronické renální insuficience (Cachofeiro et al., 2008).

Bardoxolon methyl (přírodní derivát kyseliny oleanolové) má antioxidační a protizánětlivé účinky, aktivuje systém Keap1-Nrf2, který hraje důležitou roli v udržování funkce a struktury ledvin (Serhan et al., 2008, Sporn et al., 2011). Bardoxolon interaguje s cysteinovými zbytky Keap1, a tím umožňuje translokaci Nrf2 do jádra s následnou stimulací transkripce řady cytoprotektivních genů. Struktura a aktivita bardoxolonu připomíná prostaglandiny s cyklopentenonovým kruhem, které jsou endogenními aktivátory Nrf2 a přispívají k regresi zánětu (Kobayashi et al., 2005). Protizánětlivé účinky bardoxolonu jsou podobné jako u cyklopentenonových prostaglandinů zprostředkovány inhibicí prozánětlivého transkripčního faktoru NFκB (Straus et al., 2000). Ve studii II. fáze bylo prokázáno, že osmitýdenní podávání bardoxolonu významně zvýšilo odhadovanou glomerulární filtraci (Pergola et al., 2011).

V komentované studii (BEAM) byl sledován vliv léčby bardoxolonem na odhadovanou glomerulární filtraci (GF) u pacientů s diabetem a pokročilou chronickou renální insuficiencí po 24, resp. 52 týdnech. Zařazení do ní byli pacienti s diabetem 2. typu a středně těžkým až těžkým chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou GF 20–45 ml/min/1,73 m². Všichni zmínění pacienti (s výjimkou těch, kteří tuto léčbu netolerovali) museli být léčeni alespoň osm týdnů před zařazením do studie inhibitory ACE nebo ARB. Mezi vylučovací kritéria patřil diabetes 1. typu, nediabetické onemocnění ledvin, glykovaný hemoglobin > 10 %, jaterní dysfunkce a kardiovaskulární příhoda v posledních třech měsících před zařazením do studie.

Z 573 pacientů, jejichž screening proběhl na 43 místech USA, bylo do studie zařazeno 227 pacientů, náhodně randomizovaných ve stejném poměru k placebu nebo léčbě bardoxolonem v dávkách 25, 75 nebo 150 mg jednou denně po dobu 52 týdnů. Cílová dávka byla nastavena dle tolerance postupně během 8–20 týdnů, a poté podávána až do konce sledovaného období. Pacienti byli dále sledováni čtyři týdny po skončení studie. Pacienti byli vstupně stratifikováni dle glomerulární filtrace vypočtené podle vzorce MDRD se čtyřmi proměnnými (< 30 ml vs. > 30 ml/min/1,73 m²) a poměru albumin/kreatinin v moči (< 300 vs. > 300 mg/g) a glykovaného hemoglobinu (< 7 % vs. > 7 %).

Primárním sledovaným parametrem byla změna glomerulární filtrace 24, resp. 52 týdnů po zahájení léčby bardoxolonem ve srovnání se vstupní glomerulární filtrací.

Předem určenou dávku bardoxolonu dosáhlo během 20 týdnů a užívalo v 52. týdnu léčby 81 % pacientů randomizovaných k 25 mg

bardoxolonu, 42 % randomizovaných k 75 mg a 25 % randomizovaných ke 150 mg bardoxolonu. Podskupiny se mezi sebou nelišily ve vstupních parametrech, průměrný věk činil 67 let, glykémie byla dobře kontrolována, 98 % pacientů užívalo inhibitor ACE, ARB, nebo obojí. Dvě procenta pacientů tuto léčbu netolerovala. Průměrná vstupní glomerulární filtrace byla 32,4 ± 6,9 ml/min/1,73 m², 37 % pacientů bylo normoalbuminurických, 29 % mikroalbuminurických a 34 % makroalbuminurických. Odhadovaná GF vzrostla během čtyř týdnů od zahájení léčby ve všech třech skupinách léčených bardoxolonem, hodnoty GF dosáhly vrcholu v 12. týdnu, a během 52 týdnů poté zůstávaly relativně stabilní. Po 24 týdnech byla odhadovaná GF ve srovnání s placebem signifikantně vyšší ve všech třech skupinách léčených bardoxolonem (o 8,2 ± 1,5 ml ve skupině léčené 25 mg, o 11,4 ± 1,5 ml ve skupině léčené 75 mg a o 10,4 ± 1,5 ml ve skupině léčené 150 mg [*p* < 0,001 pro srovnání s placebem]). Rozdíl mezi skupinami, jimž bylo podáváno 25, resp. 75 mg, byl statisticky významný (*p* = 0,04), ale mezi skupinami léčenými 75, resp. 150 mg již statisticky významný nebyl. Po 52 týdnech byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami léčenými bardoxolonem a skupinou placebom podobné (5,8 ± 1,8 ml vs. 10,5 ± 1,8 ml vs. 9,3 ± 1,9 ml). V placebové větvi se odhadovaná GF během doby sledování nezměnila.

Po 52 týdnech odhadovaná glomerulární filtrace klesla u 54 % pacientů užívajících placebo, ale jen u 20, 21, resp. 27 % pacientů léčených jednotlivými dávkami bardoxolonu. Čtyři týdny po podání poslední dávky studijní medikace zůstávala u pacientů léčených bardoxolonem odhadovaná GF mírně vyšší než v placebové skupině (o 0,7 ± 1,6 ml, 2,5 ± 1,6 ml, resp. 2,3 ± 1,7 ml v jednotlivých bardoxolonových skupinách) a korelovala s dosaženou GF na konci 52. týdne. V placebové větvi byla odhadovaná GF v 56. týdnu ve srovnání se vstupní hodnotou mírně nižší (–0,6 ± 1,1 ml). Vzestup GF byl ve všech třech bardoxolonových skupinách provázen na konci 24. týdne studie ve srovnání s placebem statisticky významným poklesem sérových koncentrací urey, fosfátů, kyseliny močové a magnezia, negativně korelujícím se vzestupem glomerulární filtrace. Ve skupinách léčených 75 a 150 mg bardoxolonu byl ve 24. i 52. týdnu zaznamenán mírný, ale statisticky významný vzestup poměru albumin/kreatinin. Na konci 56. týdne (4 týdny po vysazení bardoxolu) se poměr albumin/kreatinin vrátil ke vstupním hodnotám.

Nežádoucí účinky (většina z nich mírná nebo středně závažná) se vyskytovaly častěji u pacientů léčených bardoxolonem než ve skupině placebové. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl stejný v placebové i bardoxolonových skupinách. Z nežádoucích účinků se u pacientů léčených bardoxolonem nejčastěji dostavovaly svalové křeče, které se vyskytly u 42 % pacientů ve skupině, kde bylo podáváno 25 mg, 61 % ve skupině, která užívala 75 mg, a 59 % ve skupině se 150 mg bardoxolonu, ale jen u 18 % pacientů v placebové větvi. Svalové křeče se nejčastěji objevovaly v prvních 12 týdnech studie, postihovaly zejména lýtka a ustupovaly i bez vysazení studijní medikace. U pacientů užívajících bardoxolon se také častěji vyskytovala hypomagnezémie, ale bez bezprostřední souvislosti s výskytem křečí. U 71 % pacientů léčených bardoxolonem se vyskytl mírný vzestup aminotransferáz (u 11 % vyšší než trojnásobek horního limitu normy), který vrcholil ve 2–4. týdnu po zahájení terapie nebo zvýšení dávky léku a obvykle ustoupil (bez recidivy) i při pokračování v léčbě.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Potlačení zánětu a oxidačního stresu by mohlo zpomalit, zastavit, nebo event. zvrátit pokles glomerulární filtrace u pacientů s chro-

nickou renální insuficiencí krátkodobými funkčními (hemodynamickými) a dlouhodobými (strukturálními) účinky.

Působení bardoxolonu na systém Keap1-Nrf2 má protizánětlivé i antioxidační účinky. Vyřazení Nr2 v myším modelu má za následek strukturální a funkční poškození ledvin s aktivací zánětu a oxidačního stresu. V experimentálním modelu akutního poškození ledvin bardoxolon indukoval Nrf2 v glomerulárních endoteliích a kortikálních peritubulárních kapilárách a potlačil zánětlivé změny v renálním intersticiu s následným poklesem sérových koncentrací urey a zmírnění glomerulárního i tubulárního poškození.

V komentované studii BEAM vedlo denní podávání bardoxolonu u pacientů s diabetem 2. typu a pokročilou chronickou renální insuficiencí k trvalému významnému vzestupu glomerulární filtrace. Rychlost nástupu účinku (během cca 12 týdnů) ukazuje na krátkodobý vliv, který může být následován vlivem dlouhodobým, pro který svědčí zejména částečné přetrvávání účinku bardoxolonu čtyři týdny po jeho vysazení (po 17 poločasech bardoxolonu). Vzestup GF neměl ve studii BEAM žádný vztah k vývoji albuminurie, podobně jako tomu bylo v jiné studii při podávání protizánětlivého a antifibrotického léku pirfenidonu. Předchozí studie ukázaly, že bardoxolon není tubulotoxický. I když to ve studii BEAM nebylo studováno, snížené koncentrace fosfátů, kyseliny močové a magnezia u pacientů léčených bardoxolonem naznačují, že bardoxolon ale může mít přímé účinky na tubulární transport.

Pacienti léčení ve studii BEAM bardoxolonem měli vyšší albuminurii, jejíž mechanismus je nejasný a nebyl studován. Autoři spekulují, že mírný a reverzibilní vzestup albuminurie může souviset s vyšší GF a nižší tubulární absorpcí albuminu. U některých pacientů ve studii BEAM došlo k mírnému vzestupu krevního tlaku (bez korelace se vzestupem GF a albuminurie), dle autorů pak vyšší krevní tlak mohl u některých pacientů přispět k vzestupu GF, rozhodně to však nebyl rozhodující mechanismus. Pokud by byl hlavní mechanismus vzestupu GF a albuminurie hemodynamický, existovalo by zde pochopitelně riziko, že delším důsledkem podávání bardoxolonu může být naopak akcelerovaná glomeruloskleróza v důsledku bardoxolonem navozené hyperfiltrace.

Mechanismus bardoxolonem indukovaných svalových spasmů je nejasný, ale může souviset se zvýšeným vychytáváním glukózy ve svalech indukovaným inzulinem.

Studie BEAM otevírá možnost nejen zpomalit, ale zastavit, nebo dokonce i zvrátit progresi chronické renální insuficience. Zásadní je, že bardoxolon zvýšil glomerulární filtraci u pacientů s velmi pokročilou renální insuficiencí, u nichž bychom očekávali velice omezenou renální funkční rezervu, a také skutečnost, že tento účinek byl zaznamenán u pacientů léčených inhibitory ACE a ARB. Je tedy na inhibici systému renin-angiotenzin nezávislý a účinky bardoxolonu jsou aditivní. Velmi důležité je přesnější pochopení mechanismu účinku bardoxolonu. Převažuje tedy účinek funkční – hemodynamický, nebo strukturální – vliv na glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu? Čistě hemodynamický účinek pochopitelně by mohl být, jak výše uvedeno, z dlouhodobého hlediska nevýhodný.

Pozitivní vliv bardoxolonu na riziko vývoje terminálního selhání ledvin bude tedy teprve muset potvrdit velká randomizovaná dvojitě slepá studie BEACON, která bude u 1 600 pacientů v 300 centrech po celém světě srovnávat vliv bardoxolonu a placeba na kombinovaný primární sledovaný parametr definovaný jako progresse do terminálního selhání ledvin nebo

kardiovaskulární smrt. Výsledky této studie by měly být k dispozici v roce 2013.

Literatura

- Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008;111:S4–S9.
- Kobayashi M, Yamamoto M. Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:385–394.
- Pergola P, Krauth M, Huff JW, et al. Effect of bardoxolone on kidney function in patients with T2D and stage 3b–4 CKD. *Am J Nephrol* 2011;33:469–476.
- Serhan CN, Chiang N, van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8:349–361.
- Sporn MB, Liby KT, Yore MM, et al. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *J Nat Prod* 2011;17:537–545.
- Straus DS, Pascual G, Li M, et al. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4844–4849.

Studie SHARP: simvastatin + ezetimib versus placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al., on behalf of the SHARP investigators. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377:2181–2192.

SHARP Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9 438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.

Snížením cholesterolu pomocí statinů u pacientů s normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí klesá riziko infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a potřeba koronárních revaskularizací. Vliv statinů na kardiovaskulární prognózu u dosud nedialyzovaných pacientů se středně pokročilým až závažným onemocněním ledvin dosud nebyl studován, studie u hemodialyzovaných pacientů proběhlé do dnešní doby (4D, AURORA) pozitivní vliv statinů na kardiovaskulární morbiditu neprokázaly. Studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection) se zabývala účinností a bezpečností kombinované léčby simvastatinem a ezetimibem u širokého spektra pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin.

Šlo o randomizovanou, dvojitě slepou studii, které se zúčastnila nefrologická pracoviště z 16 zemí Evropy, Asie, Severní Ameriky a Austrálie. Celkem do ní bylo zařazeno 9 270 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, 3 023 osob na dialýze, 6 247 nemocných dosud nedialyzovaných. V anamnéze pacientů se nesměly vyskytovat infarkt myokardu (IM) ani koronární revaskularizace. Další podmínkou bylo, že jejich ošetřující lékaři u nich nepovažovali statiny za jednoznačně indikované ani jednoznačně kontraindikované. První pacienti byli zařazeni v srpnu 2003, poslední v srpnu 2006. V úvodu byli pacienti randomizováni do tří větví (simvastatin 20 mg + ezetimib 10 mg vs. simvastatin 20 mg vs. placebo v poměru 4 : 1 : 4). Po roce byli pacienti ze simvastatinové větve znovu randomizováni buď k aktivní kombinované léčbě, nebo k placebu. Kontroly pacientů po randomizační návštěvě se prováděly po dvou a šesti měsících, a následně každých šest měsíců. Minimální doba sledování trvala čtyři roky. Primárním sledovaným parametrem byla první velká kardiovaskulární příhoda (nefatální IM nebo koronární smrt, nehemoragická cévní mozková příhoda nebo jakákoli tepenná revaskularizace). Příhody byly na základě kopií originální dokumentace posouzeny centrálně lékaři, kteří se

nepodíleli na sledování pacientů. Všechny analýzy byly založeny na záměru léčit (intention to treat). Hlavním sponzorem studie se stala firma Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, která se ale nepodílela na sběru, hodnocení ani publikaci dat.

K užívání simvastatinu s ezetimibem bylo randomizováno 4 193 pacientů, 1 054 k užívání simvastatinu a 4 191 k placebu. Po prvním roce byli přeživající pacienti ze simvastatinové větve znovu randomizováni a výsledkem bylo 4 650 pacientů v aktivní větvi a 4 620 pacientů na placebu. Randomizace k simvastatinu s ezetimibem vedla ve srovnání s placebem k rozdílu v LDL cholesterolu, jež u pacientů přeživajících na konci studie činil 0,85 mmol/l při zhruba dvoutřetinové complianci během průměrné doby sledování v délce 4,9 roku. To vedlo ke snížení velkých aterosklerotických příhod o 17 % (526 [11,3 %] v aktivní větvi proti 619 [13,4 %] na placebu; $p = 0,021$). V aktivní větvi bylo nesignifikantně méně infarktů nebo koronárních úmrtí (213 [4,6 %] vs. 230 [5,0 %]; $p = 0,37$) a signifikantně méně nekrvácivých cévních mozkových příhod (131 [2,8 %] vs. 174 [3,8 %]; $p = 0,01$) a tepenných revascularizací (284 [6,1 %] vs. 352 [7,6 %]; $p = 0,0036$). Hodnocení v podskupinách nemělo většinou dostatečnou statistickou sílu, ale nebylo prokázáno, že by se v některé podskupině výsledky lišily od výsledků celkových. Zvýšení rizika myopatie se vyskytlo v poměru pouze dva případy na 10 000 léčených a rok (0,2 % vs. 0,1 %). Nebylo prokázáno zvýšené riziko hepatitidy, žlučových kamenů, nádorových onemocnění ani nevaskulárních úmrtí.

Studie sledovala i potenciální ovlivnění progresu renálního onemocnění. U 6 247 pacientů, kteří v době randomizace ještě nebyli dialyzováni, se neprokázalo snížení rizika zahájení dialýzy nebo transplantace (1 057 [33,9 %] vs. 1 084 [34,6 %]; $p = 0,41$), terminálního selhání ledvin nebo smrti (1 477 [47,4 %] vs. 1 513 [48,3 %]; $p = 0,34$) a terminálního renálního selhání nebo zdvojnásobení hodnoty bazálního kreatininu (1 190 [38,2 %] vs. 1 257 [40,2 %]; $p = 0,09$).

V rámci hodnocení byly porovnány i výsledky získané u nefrologických pacientů ve čtyřech dosud proběhlých studiích: 4D (März et al., 2011; Wanner et al., 2005), ALERT (Holdaas et al., 2003), AURORA (Fellström et al., 2009) a SHARP, a jejich kombinovaný výsledek s metaanalýzou 23 dalších studií (Baigent et al., 2005; Baigent et al., 2010). Důležité je zejména zjištění, že výsledky se u pacientů s poškozením ledvin významně neliší od ostatní studované populace. Jedinou výjimku tvoří úmrtí z kardiovaskulárních příčin, kde měly statiny u studovaných renálních pacientů menší účinnost a rozdíl se blížil statistické významnosti ($p = 0,05$).

Závěr autorů: snížení koncentrace LDL cholesterolu podáváním 20 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu bezpečně snížilo incidenci velkých aterosklerotických příhod u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

**MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.,
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Výsledky studie SHARP byly odbornou veřejností napjatě očekávány. Pro pacienty bez chronického renálního onemocnění byl příznivý vliv statinů na kardiovaskulární prognózu prokázán a opakovaně potvrzen mnoha studiemi. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin a zejména pacienti dialyzovaní jsou výrazně více ohroženi kardiovaskulárními onemocněními než běžná populace, a potřeba preventivních a léčebných opatření je u nich tedy daleko vyšší. Použití statinů stejným způsobem jako u pacientů bez onemocnění ledvin však v jejich případě naráží na některá úskalí:

1. *Patogeneze kardiovaskulárních příhod je odlišná. Zatímco v běžné populaci jednoznačně převažuje ateroskleróza, kde je snížení LDL cholesterolu pomocí statinů velmi přínosné, u nefrologických pacientů se ve velké většině uplatňují jiné mechanismy, například mediokalcinóza, hypertrofie levé komory, arytmie a srdeční selhání. V tomto směru studie SHARP jednoznačně prokázala účinek dlouhodobého snížení LDL cholesterolu i u těchto pacientů. Při porovnání s jinými dosud publikovanými statinovými studiemi v běžné populaci je snížení rizika v poměru k poklesu koncentrace cholesterolu zhruba stejné jako u jiných souborů nemocných. Ve studii 4D přinesla léčba atorvastatinem užitek pouze pacientům s nejvyšším kvantilem LDL cholesterolu > 3,86 mmol/l (März et al., 2011); ve studii SHARP byl vliv kombinace simvastatin-ezetimib na kardiovaskulární morbiditu významný, přestože průměrná vstupní koncentrace LDL cholesterolu byla ve studii SHARP podstatně nižší, a to 2,78 mmol/l.*
2. *U pacientů s normální renální funkcí je snížení rizika vaskulárních příhod přímo úměrné snížení koncentrace LDL cholesterolu. Vyšší dávky statinů vedou k dalšímu snížení hodnot cholesterolu i rizika, i když k výsledkům mohou přispívat i jejich pleiotropní účinky. Pacienti s renální insuficiencí mají vyšší riziko myopatie indukované statiny a většina výrobců doporučuje pacientům s clearancí kreatininu < 0,5 ml/s podávat pouze nejnižší dávky a zvyšovat je jen s velkou opatrností. Rozpor mezi těmito dvěma požadavky se autoři studie SHARP pokusili překonat podáváním nízké dávky simvastatinu v kombinaci s ezetimibem. Toto konkrétní rozhodnutí bylo jistě částečně dáno i volbou sponzora studie, ale ukázalo se jako správné a terapie byla jak účinná (rozdíl mezi aktivní a neaktivní léčbou 0,85 mmol/l i při pouze dvoutřetinové complianci), tak i bezpečná (viz dále). Přidání ezetimibu k statinu je z hlediska snížení koncentrace LDL cholesterolu prokazatelně účinnější než zvojnásobení dávky příslušného statinu (Mikhailidis et al., 2011). Studie hodnotící klinické parametry však nejsou k dispozici, s výjimkou studie SEAS u pacientů se stenózou aorty, kde primárním výsledkem byla progresse aortální stenózy, nikoliv kardiovaskulární příhody. I zde však bylo zaznamenáno jejich signifikantní snížení (Rossebø et al., 2008).*
3. *Pacienti s renální insuficiencí jsou obecně považováni za rizikovější z hlediska nežádoucích účinků statinů. Kromě již zmíněné myopatie se v předcházejících studiích objevil vyšší výskyt cévní mozkové příhody. Na podkladě analýzy studie SEAS byla vyslovena i hypotéza, že ezetimib může představovat vyšší riziko karcinomu (Rossebø et al., 2008). Žádné z těchto rizik studie SHARP nepotvrdila. Zvýšení rizika myopatie představovalo pouze dva případy na 10 000 léčených a rok léčby a nebylo statisticky významné, stejně tak nebylo významně zvýšeno riziko rabdomyolýzy. To samozřejmě nevylučuje možnost, že u vyšších dávek statinu by tomu mohlo být jinak a pacienti by skutečně mohli být ohroženi více. Riziko mozkové hemoragie nebylo u aktivní terapie vyšší a riziko nekrvácivé cévní mozkové příhody dokonce významně pokleslo. U pacientů zařazených do studie byly pečlivě sledovány i všechny případy malignit a celkové riziko ani riziko onemocnění nějakou konkrétní malignitou nebylo zvýšené.*

Studie SHARP tedy definitivně potvrdila, že snížení LDL cholesterolu je pro pacienty s chronickým renálním onemocněním stejně přínosné jako pro jiné skupiny nemocných. V rozsáhlých metaanalýzách bylo prokázáno, že snížení kardiovaskulárního rizika závisí na celkovém snížení LDL cholesterolu, bez ohledu na jeho bazální úroveň. Účinek je tím větší, čím větší bylo vstupní riziko sledované populace (Baigent et al., 2010). Renální insuficience je nepochybně

významným rizikovým faktorem aterosklerózy, na druhé straně však pacienti vstupující do studie SHARP měli průměrný LDL cholesterol v normě a v jejich anamnéze se nevyskytovaly infarkt myokardu ani koronární revaskularizace. Lze tedy předpokládat, že u ohroženějších pacientů by přínos terapie simvastinem/ezetimibem mohl být ještě významnější. Bylo také prokázáno, že léčba kombinací simvastatin/ezetimib je i pro pacienty s chronickou renální insuficiencí bezpečná a nezvyšuje riziko nekardiálních úmrtí ani malignit.

Některé otázky přesto studie nemohla zodpovědět. Studie SHARP nezahrnovala pacienty po transplantaci ledviny. Pro podskupinu dialyzovaných pacientů neměla studie dostatečnou statistickou sílu. Nebylo však prokázáno, že by se účinek u dialyzovaných pacientů statisticky významně lišil od nedialyzovaných pacientů a v přepočtu na 1 mmol/l snížení LDL cholesterolu bylo snížení rizika podobné. Většina nemocných zařazených do dialyzačního programu má však v dnešní době v anamnéze léta až desetiletí progresu svého nefrologického onemocnění. Chceme-li tedy ovlivnit jejich kardiovaskulární prognózu, pak bychom jim na základě výsledků studie SHARP měli poskytnout léčbu co nejdříve, což znamená nejpozději ve stadiu chronické renální insuficience. To znovu potvrzuje důležitost včasné diagnózy a dispenzarizace pacientů s chronickým renálním onemocněním.

Literatura

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
- März W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1316–1325.
- Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1191–1210.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
- Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

Nižší glomerulární filtrace a vyšší albuminurie jsou spojeny s horší nefrologickou prognózou

Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J and Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;80:93–104.

Snížená úroveň vypočítané glomerulární filtrace (eGF) a přítomnost proteinurie/albuminurie jsou považovány za rizikové faktory rozvoje chronického selhání ledvin (ESRD). K ověření jejich společného podílu na rozvoji ESRD ve vztahu k dalším prognostickým faktorům autoři uskutečnili metaanalýzu výsledků devíti velkých populačních studií celkem s 854 125 účastníky a osmi dalších studií se 173 892 pacienty s vysokým rizikem. Komentovaný článek je již třetím ze série čtyř prací řešících výsledky kolaborativních metaanalýz vztahu eGF a albuminurie na dlouhodobou prognózu rozvoje chronického onemocnění ledvin uskutečněných prognostickým konsorciem CKD. Analýza byla uskutečněna, zveřejněna a projednána na setkání „2009 Controversies Conference“ sponzo-

rovaném KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) k objasnění současné definice a klasifikace CKD.

Široké využití definice a klasifikace CKD tak, jak bylo doporučeno dle KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) v roce 2002 a následně i v KDIGO v roce 2004, mělo velkou odezvu v užití CKD v klinické praxi, výzkumu i v populační zdravotní politice. Proto je tak nutná podrobná diskuse řešící využitelnost stanovení eGF u populací všech věkových kategorií, velikost albuminurie ve vztahu k diagnostice poškození ledvin a také vhodnost pětistupňového klasifikačního systému na základě eGF bez zohlednění proteinurie (což bylo nutným doplněním KDIGO i KDOQI). Metaanalýza byla o to přínosnější, že dosud byla většina studií týkající se progresu ledvinového onemocnění uskutečněna již u pacientů v pokročilejších stádiích CKD bez srovnání se studiemi populačními či selektivními kohortami nemocných se zvýšeným rizikem rozvoje CKD. Studie u posledně zmíněných byly zaměřeny na příčiny onemocnění a kardiovaskulární mortalitu, zatímco menší pozornost byla věnována dlouhodobé nefrologické prognóze.

Primárním sledovaným parametrem (hypotézou) současné metaanalýzy byl předpoklad, že jak snížená hodnota eGF, tak zvýšená albuminurie/proteinurie významně ovlivňují – a to samostatně i společně (nezávisle na dalších tradičně rizikových kardiovaskulárních faktorech) – dlouhodobou prognózu onemocnění ledvin.

Z výsledků metaanalýzy vyplývá, že riziko progresu ve vztahu k hodnotě eGF nebylo průkazné při hodnotách v rozmezí 75–105 ml/min/1,73 m². Stoupá však exponenciálně se snižováním eGF. Vypočítané faktory rizika („hazard ratio“) při hodnotách eGF 60, 45 a 15 ml/min činily 4, 29 a 454 ve srovnání s hodnotou eGF adjustovanou pro albuminurii a kardiovaskulární rizikové faktory. Vyšetřená albuminurie lineárně korelovala s rizikem progresu ESRD. Adjustované hodnoty „hazard ratio“ poměru albumin/kreatinin 30, 300, 1 000 mg/g byly 5, 13, 28 při srovnání k poměru albumin/kreatinin 5. Albuminurie a eGF korelovaly s ESRD i samostatně. Tyto nálezy byly potvrzeny i pro doplňkově hodnocenou skupinu nemocných s akutním poškozením ledvin a progresivním renálním onemocněním vedoucím k ESRD.

Metaanalýza souborů s více než milionem probandů tak potvrdila hypotézu, že nižší hodnoty eGF a vyšší albuminurie jsou samostatnými rizikovými faktory pro rozvoj ESRD u nemocných s CKD i AKI, a to nezávisle na dalších kardiovaskulárních rizikových faktorech.

Hraniční hodnoty albuminurie a eGF pro zvýšené riziko byly zjištěny od makroalbuminurie > 300 mg/g a hodnot eGF adjustovaných na věk v rozmezí 30–45 ml/min/1,73 m².

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan DrSc.

Pomineme-li fakt známých limitů pro metaanalytické studie, předložila skupina CKD Prognosis Consortium hodnocení souboru s více než milionem sledovaných jedinců. Většina dat pochází z velkých kohortních studií (např. AKDN UDIP se 690 680 sledovanými) u běžné populace, kde stanovení eGF bylo provedeno standardním výpočtem dle MDRD a albuminurie byla stanovena proužkovou metodou. Nepochybně podrobnější rozbor byl proveden ve studiích u nemocných s vysokým rizikem (např. studie AKDN ACR se 67 406 pacienty, studie Ontarget s 25 620 a Advance s 11 140 nemocnými). Další skupina vysoce rizikových nemocných v počtu přesahujícím 52 000 nemocných však měla stanovení albuminurie provedeno též proužkovou metodou – dipstick (např. studie Hawai 40 210 či MRFIT 12 851 nemocných). Z tohoto výčtu je zřejmá relativně velká heterogenita, a to jak

souborů, tak i metod stanovení. Pro snížení rizika statistické chyby byly proto hodnoceny soubory nemocných jak samostatně, tak vůči sobě vzájemně, a nakonec vcelku s cílem najít stratifikaci rizika vyjádřenou pro hodnotové kvartily jako „hazard ratio“. Uvedené limity připouštějí i autoři studie, kteří navíc dodávají, že ani stanovení sérového kreatininu – základní laboratorní hodnoty pro výpočet eGF – nebylo stejné. Stejně tak nebyla zohledněna data týkající se léčby v jednotlivých kohortách nemocných. Autoři uzavírají, že jak snížená hodnota eGF, tak albuminurie/proteinurie jsou u sledovaných nemocných rizikové. Za zmínku však stojí, že stejná hodnota eGF a albuminurie je relativně méně riziková pro skupinu nemocných starších než 65 let, což nepochybně souvisí s patofyziologickými změnami v glomerulech ve stáří.

Literatura

Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009;53:915–920.

Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:465–468.

Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. Chronic kidney disease – definition, classification and prognosis: a KDIGO controversies conference reaches a consensus. *Kidney Int* 2010;375:2073–2081.

Lze riziko renální biopsie významně redukovat podáním desmopresinu?

Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound – guided kidney biopsy: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:850–855.

Technika perkutánní biopsie ledvin byla popsána v roce 1954 (Kark, Muehrcke, 1954). Zkušenost ukazuje, že přínos správně indikované biopsie výrazně převyšuje riziko komplikací. Z hlediska praktického se komplikace rozdělují na závažné a méně závažné. Závažné vyžadují léčebnou intervenci (například podání krve či zajištění hemostázy). Četnost vážných komplikací je 1–6 % (Korbet, 2002), extrémně vzácné jsou případy úmrtí po biopsii. I přes relativní bezpečnost je žádoucí hledat postupy ke snížení výskytu komplikací. Randomizovaných studií zkoumajících možnost příznivě ovlivnit četnost komplikací po biopsii je minimum. Nedávno publikovaná studie, kterou komentujeme, se zabývá možností redukovat výskyt komplikací podáním desmopresinu. Desmopresin je syntetický derivát vasopresinu a hemostatický mechanismus je zprostředkován zvýšením koncentrace von Willebrandova faktoru a faktoru VIII. Do dvojité slepé studie bylo zařazeno 162 nemocných. Vybírání byli pacienti ve věku 16–80 let, s normálním krevním tlakem a hodnotou kreatininu < 135 $\mu\text{mol/l}$, vylučovacími kritérii byly solitární ledvina, nádor ledviny, hydronefróza, pyelonefritida, menší velikost ledvin při sonografii, těžká obezita ($\text{BMI} > 30$). Po randomizaci byl desmopresin podáván 80 pacientům, 82 osob dostávalo placebo. Obě skupiny se v základních demografických datech nelišily. Šlo o nemocné považované z hlediska krvácivých komplikací za méně rizikové. Desmopresin byl podáván jednu hodinu před biopsií subkutánně, v dávce 0,3 $\mu\text{g/kg}$. Primárním cílem studie se stalo posouzení výskytu krvácivých komplikací v intervenované a placebové skupině. Nemocní byli vyšetřeni ultrazvukem bezprostředně po provedené biopsii a 24 hodin po výkonu. Krvácivé komplikace byly rozděleny na méně závažné (perirenální hematoma při sonografickém vyšetření, makroskopická hematurie) a závažné (arteriovenózní píštěl, obstrukce močových cest, potřeba krevní transfuze po biopsii, embolizační léčba krvácení, nefrektomie, sepse, úmrtí). Sekundárním cílem bylo

sledování velikosti perirenálního hematomu, koncentrace hemoglobinu po biopsii, koagulačních parametrů, glomerulární filtrace, krevního tlaku a délky hospitalizace. V intervenované skupině se krvácivé komplikace vyskytovaly signifikantně méně (13,7 % vs. 30,5 %; $p < 0,01$). V intervenované i placebové skupině se nevyskytl žádný případ makroskopické hematurie ani vážné komplikace definované výše. Pokud jde o sekundární sledované parametry, v intervenované skupině byla velikost perirenálního hematomu významně menší (medián velikosti hematomu v intervenované skupině byl 208 mm^2 , v placebové skupině 380 mm^2 ; $p < 0,006$), délka hospitalizace byla rovněž kratší v desmopresinové skupině (4,9 dne vs. 5,9 dne; $p < 0,004$). Léčba desmopresinem neměla žádné vážnější nežádoucí účinky, byl zaznamenán pouze krátkodobý a mírný vzestup pulsově frekvence.

Autoři v závěru konstatují, že studie potvrzuje pozitivní roli desmopresinu v prevenci krvácivých komplikací renální biopsie a díky zkrácení délky hospitalizace má i pozitivní ekonomický dopad. Doporučují zařadit tento profylaktický postup do léčebných doporučení.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Mirko Bouda,

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Je atraktivní hledat možnosti snížení rizika invazivní diagnostické metody. Studie, které přináší pozitivní výsledky s praktickými doporučeními, mají obvykle větší publicitu. Komentovaná studie byla již poměrně krátce po svém publikování zmíněna například v *Nature Reviews Nephrology* (v oddíle Research Highlight) bez kritických poznámek. Podle našeho názoru je však užitečné zmínit její negativní stránky. Výběr nemocných do studie byl patrně příčinou absence vážných komplikací jak ve skupině intervenované, tak i placebové. Byli totiž zařazováni pacienti z hlediska bioptických komplikací neriziková, vyloučení byli nemocní s kreatininem > 135 $\mu\text{mol/l}$, redukcí renálního parenchymu, $\text{BMI} > 30$. Při absenci vážných komplikací (u obou srovnávaných skupin) se autoři ve svých závěrech opírají o méně významná kritéria (výskyt perirenálního hematomu, jeho velikost). Zmenšení velikosti perirenálního hematomu nekorespondovalo ani s poklesem hemoglobinu, ani s výskytem bolesti v bederní krajině. Perirenální hematoma není prediktorem závažných komplikací a podle dříve provedených studií je výskyt asymptomatických hematomů spíše pravidlem. Výskyt hematomů detekovaných sonograficky byl 86 % (Ishikawa et al., 2009), detekovaných CT vyšetřením 91 % (Ralls et al., 1987). Zpochybnit lze dále závěr, že podání desmopresinu zkrátí potřebnou dobu hospitalizace, což má podle autorů studie pozitivní ekonomický dopad. Pacienti byli po zcela nekomplikované biopsii hospitalizováni pět dnů, což je velmi neobvyklé. Nemocné s perirenálním hematoma pozorovali po dobu šesti dnů. V nedávno publikované studii z Francie byla průměrná doba hospitalizace 24,8 hodin (Bollee et al., 2010). Hematom, který nevede k poklesu v červeném krevním obrazu a nemá jiné klinické projevy, je důvodem k prodloužení hospitalizace maximálně na 48 hodin. Není tedy jasné, jaký mohli mít pacienti prospěch z prodloužení hospitalizace na šest dnů v případě výskytu klinicky nevýznamného hematomu. I když ve studii nebyl zaznamenán výskyt nežádoucích účinků desmopresinu, je nutno zmínit negativní zkušenosti s podáváním tohoto preparátu v jiných oborech. Byl zaznamenán významně vyšší výskyt trombotických komplikací (Mannucci, Lusher, 1989; McLeod, 1990; Byrnes et al., 1988). Například pacienti podstupující kardiokirurgický výkon měli 2,4krát vyšší výskyt pooperačního infarktu myokardu (Levi et al., 1999). Trombotický vliv desmopresinu je významný zejména

Tab. Komplikace biopsií	
Komplikace	Výskyt komplikace – počet (procenta)
Nefrektomie	0
Velké krvácení vyžadující intervenci	0
Makroskopická hematurie	3 (2,2 %)
Arteriovenózní píštěl	1 (0,7 %)
Asymptomatický perirenální hematom	9 (6,6 %)

v tom kontextu, že pacienti podstupující biopsii mají často nefrotický syndrom. Tyto výhrady – podle nás významné – jsou důvodem nezařazovat profylaktické podávání desmopresinu před biopsií ledviny do terapeutických postupů.

Výše uvedená studie byla podnětem pro naše pracoviště zhodnotit komplikace biopsií u nás. Vybrali jsme období od začátku roku 2008 do června 2011. Do hodnocení jsme nezařazovali biopsie transplantované ledviny. Biopsií vlastních ledvin bylo provedeno 137. Oproti komentované studii šlo o neselektovanou skupinu, biopťování byli často nemocní i s pokročilou renální dysfunkcí, punkci podstoupili pacienti i s podstatně horší korekcí hypertenze, biopťován byl i jeden nemocný se solitární ledvinou. Výsledky jsou uvedeny v tabulce, výskyt komplikací byl výrazně nižší než v komentované studii i ve studiích uvedených v diskuzi. Tyto rozdíly není jednoduché interpretovat, lišila se metodika sledování výskytu komplikací (u nás byl hodnocen výskyt hematomu za 24 hodin po biopsii, kdy již nemusel být sonograficky detekovatelný), u mnoha nemocných jsme použili tenčí jehly než v komentované studii. Data byla získána retrospektivně.

Tento nízký výskyt komplikací na našem pracovišti je pro nás dalším argumentem, proč nepoužívat potenciálně nebezpečnou profylaxi s desmopresinem.

Literatura

- Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Haematol* 1988;28:63–65.
- Ishikawa E, Nomura S, Hamaguchi T, et al. Ultrasonography as a predictor of overt bleeding after renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:325–331.
- Kark RM, Muehrcke RC. Biopsy of kidney in prone position. *Lancet* 1954;266:1047–1049.
- Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 2002;22:254–267.
- Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940–1947.
- Mannucci PM, Lusher JM. Desmopressin and thrombosis. *Lancet* 1989;2:675–676.
- McLeod BC. Myocardial infarction in a blood donor after administration of desmopressin. *Lancet* 1990;336:1137–1138.
- Ralls PW, Barakos JA, Kaptein EM, et al. Renal biopsy – related hemorrhage frequency and comparison of CT and sonography. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:1031–1034.

Je smysluplné transplantovat ledvinu nemocným s AL amyloidózou? Dlouhodobé výsledky.

Herrmann SMS, Gertz MA, Stegall MD, et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2032–2036.

AL (light chain) amyloidóza je nejčastější komplikací paraproteinemických onemocnění, kdy se monoklonální lehké řetězce (či jejich fragmenty) ukládají ve tkáních ve formě depozit struktury β -skládaného listu. Ledviny jsou nejčastěji postiženým orgánem, kdy typickým nálezem bývá neselektivní proteinurie u 70 % postižených jedinců a nefrotický syndrom (NS) těžkého stupně až u 30 % z nich. Erytrocyturie se nevyskytuje často. Zhruba polovina

nemocných má v době stanovení diagnózy určitý stupeň renální dysfunkce, přičemž až 40 % z nich nakonec dospěje do selhání ledvin. Medián přežití u nemocných s AL amyloidózou vstupujících do dialyzačního léčení ale není příliš optimistický, ve studii Gertze a spol. (Gertz, 2009) to bylo 10,4 měsíce. Tento podíl nemocných s terminálním renálním selháním se v posledních letech významně zvyšuje, a to i díky účinnější léčbě, která dokáže navodit stabilizaci či dokonce remisi základního onemocnění. Velkým pokrokem v léčbě bylo zavedení vysokodávkované chemoterapie následované autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT). Tato procedura prodlužuje přežívání nemocných s AL amyloidózou z 18 měsíců (při standardní léčbě kombinací melfalan a prednison) až na 46 měsíců. Ale i standardní léčba v současné době doporučovanou kombinací vysokodávkového dexamethasonu a melfalanu (MDex) zlepšila přežívání nemocných a znamená vhodnou alternativu zejména pro starší a vysoce rizikové nemocné, kteří nejsou indikováni k ASCT. Procento dosažených hematologických, ale i orgánových remisí se významně zvýšilo i se zavedením nových léčiv, jako jsou bortezomib, lenalidomid, pomalidomid, či staronového thalidomidu. S prodlužováním přežívání těchto nemocných přibývá těch, kteří dospějí do selhání ledvin a zahajují dialyzační léčbu. Transplantace ledviny (TxL) se doposud u těchto nemocných prováděla spíše výjimečně, zejména z obavy z recidivy onemocnění ve štěpu (pokud nemocný nepodstoupil úspěšnou ASCT), krátkého celkového přežívání z důvodu postižení dalších orgánů amyloidem (zejména srdce) či vyšší incidence infekcí.

Na Mayo Clinic v Rochestru bylo retrospektivně vyhodnoceno celkem 19 nemocných s AL amyloidózou, u nichž byla v období 1999–2008 provedena TxL. U 18 z nich šlo o TxL od živého dárce (13 od příbuzného a 5 od emočně spřízněného), v jednom případě byl dárce kadaverózní. Z těchto 19 nemocných bylo šest žen, medián věku činil 57 let. Potransplantační imunosuprese obsahovala klasickou kombinaci, tj. tacrolimus, mykofenolát mofetil a prednison, a protokolární biopsie byly prováděny ve čtyřech měsících a po jednom a dvou letech po TxL.

Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo stanovení celkového přežití nemocných, celkového přežití štěpů a recidiva AL amyloidózy ve štěpu. Sekundárním sledovaným ukazatelem pak byla rejekce v Tx ledvině. Výsledná analýza zohledňovala rozdíly mezi nemocnými z hlediska typu a posloupnosti léčby a provedené TxL, takže vznikly tři podskupiny: TxL následovaná ASCT (1. skupina; 8 pacientů), ASCT následovaná TxL (2. skupina; 6 pacientů) a dále skupina TxL u nemocných, kteří dosáhli kompletní hematologické remise AL amyloidózy pomocí nemyeloablativní léčby (3. skupina; 5 nemocných). Důvody pro rozdílnou strategii v posloupnosti transplantací byly dány čistě historicky. ASCT byla do běžné léčby zavedena zhruba před 15 lety a postupným získáváním zkušeností s touto léčbou a stanovením přísných výběrových kritérií se dosáhlo jejích uspokojivých výsledků a nízké peritransplantační mortality (mortalita do 100 dní od provedené ASCT; běžně se nyní pohybuje kolem 5–7 %, zatímco iniciálně byla až 40 %) teprve v polovině minulého desetiletí. Proto první skupina nejprve prodělala TxL, a teprve poté ASCT. Druhá (pozdější) skupina již měla postup obrácený – nejprve ASCT, poté TxL. Nemocní v poslední skupině nepodstoupili ASCT buď z důvodu navození remise AL amyloidózy bez nutnosti ASCT, nesouhlasu s provedením ASCT, či z důvodu infekčních komplikací znemožňujících ASCT. Příprava (conditioning) před ASCT byla u všech nemocných provedena pomocí melfalanu v dávce 140–200 mg/m² v závislosti na renální funkci. Extrarenální projevy amyloidózy byly detekovány u 12 z 19 nemocných, přičemž u devíti se vyskytovalo i významné postižení myokardu.

Medián sledování nemocných činil 41,4 měsíce. V době zpracování dat přežívalo 79 % nemocných. Medián přežití štěpů se nelišil od mediánu celkového přežívání. Mezi jednotlivými skupinami se v celkovém přežívání neprojevil žádný rozdíl. Medián eGF byl 51,5 ml/min. Celkem u pěti nemocných se vyvinula akutní celulární rejeckce; tři z nich byli v první skupině, přičemž dva z nich zemřeli. Recidiva AL amyloidózy ve štěpu byla prokázána u jednoho nemocného v první skupině (depozita amyloidu se ve štěpu objevila ještě předtím, než nemocný podstoupil ASCT) a jednoho ve třetí skupině (recidiva po 52 měsících po TxL; nemocný dostal kombinaci MDex). V žádném případě rejeckce ani recidiva onemocnění ve štěpu nevedla ke ztrátě jeho funkce. Dvě zaznamenaná úmrtí se týkala jedinců s funkčním štěpem. V jednom případě šlo o úmrtí devět měsíců po TxL z důvodu plicní embolie, ve druhém u nemocného osm měsíců po TxL propukla cytomegalovirová infekce a současně u něj bylo diagnostikováno lymfoproliferativní onemocnění.

Na závěr autoři uzavírají svoje zkušenosti s prováděním TxL u nemocných s AL amyloidózou jako pozitivní a prognózu těchto nemocných jako příznivou. Podmínkou úspěšnosti TxL je předpoklad, že nemocný před provedením výkonu musí vykazovat jasné známky kompletní hematologické remise AL amyloidózy, bez ohledu na to, zda této remise bylo dosaženo pomocí ASCT či nemyeloablativní chemoterapie.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tento komentovaný článek je velmi cenný zejména z toho pohledu, že vyvrací dogma, že AL amyloidóza je neléčitelné onemocnění a prognóza nemocných vždy fatální. V roce 1999 byla publikována práce, kde přežívání nemocných po jednom, pěti a deseti letech od stanovení diagnózy dosahovalo 51, 16 a 5 % (Kyle, 1999). Současná medicína udělala obrovský krok kupředu jak v diagnostice, tak zejména v léčbě tohoto stále častěji se vyskytujícího onemocnění. Pravdou je, že onemocnění postihuje zejména starší jedince a častá prodleva v jeho diagnostice vede k tomu, že nemocným se dostane specializované péče pozdě, v době, kdy je již obtížné chorobu zvrátit. Pokud se to ale podaří a dosáhneme kompletní hematologické remise, pak nemocní mají šanci na zlepšení stavu a pozvolný ústup depozit amyloidu v orgánech. Pětileté přežívání pacientů po úspěšné ASCT se nyní pohybuje kolem 82 % (Skinner, 2004). Jak tedy v současné době definujeme kompletní hematologickou remisi AL amyloidózy? Jako úplné vymizení koncentrace paraproteinu v séru a moči a současně normální koncentrace volných lehkých řetězců (FLC), normální poměr κ/λ v séru a pokles počtu plazmatických buněk v kostní dřeni (při histologickém vyšetření z trepanobiopsie) pod 5 %. Jelikož u nemocných s pouze parciální remisi AL amyloidózy je větší riziko recidivy onemocnění v TxL, je nanejvýše opodstatněný požadavek, aby k TxL byli indikováni pouze nemocní s kompletní hematologickou remisí. Logickým se jeví i postup, kdy předradíme ASCT před TxL, čímž se opět minimalizuje riziko recidivy AL amyloidózy. Tento postup může mít ale dvě potenciální úskalí. Jedním je možnost, že ASCT nemusí být vždy úspěšná a u určitého procenta nemocných se paraprotein v séru objeví i po ASCT. Jde-li o jiný typ paraproteinu než před ASCT, jeho amyloidogenní potenciál je většinou malý. Jde-li o typ stejný, pak ASCT lze považovat za neúspěšnou a nemocný může být dle stavu a možností (počet kmenových buněk, které nemocný nasbíral před ASCT) indikován k druhé ASCT. Úplnou výjimkou nejsou ani kasuistická sdělení, kdy nemocný podstoupil ASCT třikrát. Druhým úskalím mohou být technické problémy spojené s prováděním ASCT v případech,

kdy u nemocných již došlo k renálnímu selhání a vyžadují dialýzu. Zde je často velmi problematické provádět dialýzu u pacientů po myeloablativní terapii, kteří jsou uloženi ve sterilních boxech, mají těžkou pancytopenii a jsou ohroženi jak krvácivými komplikacemi, tak infekcemi.

Výsledky této studie ukazují, že není rozdíl v přežívání štěpů a v přežívání nemocných, pokud se nejprve provede TxL a následně ASCT či obráceně. Velmi dobré výsledky přežívání štěpů v této kohortě nemocných mohou být do značné míry dány i tím, že v naprosté většině šlo o TxL od živých dárců, což nepochybně zlepšilo přežívání štěpů. Dojde-li k recidivě AL amyloidózy ve štěpu v situaci, kdy nejprve byla provedena TxL, pak je tato situace dobře řešitelná podáním kombinace MDex či ASCT. Tyto postupy pak často vedou k zastavení amyloidogeneze a nemocný může ještě řadu let přežívat s funkčním štěpem. O něco vyšší výskyt akutní celulární rejeckce v první skupině si autoři komentovaného článku vysvětlovali tím, že u těchto nemocných (nejprve TxL, a pak ASCT) byla v době ASCT přechodně vysazena imunosuprese mykofenolát mofetilem, aby došlo k rychlejšímu připojení kmenových buněk.

I když šlo o studii retrospektivní a provedenou u relativně malého počtu pacientů, ukázala, že TxL u nemocných s AL amyloidózou a kompletní hematologickou remisí se nemusíme bát a že prognóza těchto nemocných je překvapivě dobrá. Jediným faktem, který je potřeba ještě navíc zohlednit před oběma výkony, je kardiální status nemocného. Nemocní indikovaní k TxL či ASCT by neměli mít manifestní postižení myokardu amyloidem, to znamená, že klinicky by měl stav odpovídat maximálně NYHA II, bez převodních poruch na EKG, a vhodné je, aby troponin T byl $< 0,06 \mu\text{g/l}$ a NT-proBNP $< 330 \text{ ng/l}$ (v případě ESRD se tyto hodnoty zvyšují zhruba dvojnásobně) (Bridoux, 2011).

Všechna uvedená pravidla a doporučení se vztahují na nemocné, u nichž je AL amyloidóza důsledkem monoklonální gamapatie nejistého významu. Pokud jde o pacienty s AL amyloidózou jako komplikací mnohočetného myelomu (MM), tam je situace složitější a pravděpodobnost recidivy onemocnění ve štěpu vyšší. Navíc imunosuprese po TxL často vede k relapsu MM, který poté vyžaduje agresivní léčbu. V těchto případech je vhodné vyčkat a být obezřetnější s provedením TxL a indikovat ji až po delším období remise MM.

Literatura

Bridoux F, Ronco P, Gillmore J, Femand JP. Renal transplantation in light chain amyloidosis: coming out of the cupboard. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1766–1768.
Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3132–3137.
Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. Long-term survival (10-years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93:1062–1066.
Skinner M, Sanchorewala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patient with AL amyloidosis: an 8-years study. *Ann Intern Med* 2004;140:85–93.

Úprava závažné refrakterní hypokalcémii po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou teriparatidem

Nogueira EL, Costa AC, Santana A, Querna JO, Silva S, Mil-Homens C, Costa AG. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five case reports. *Transplantation* 2011;92:316–320.

Teriparatid neboli rekombinantní lidský parathormon (fragment molekuly 1-34) je registrován jako přípravek Forteo a určen pro léčbu vybraných případů těžké osteoporózy s vysokým rizikem fraktur (Kraenzlin, 2011). Nepatří k lékům první

volby i z důvodů své vysoké ceny. Podstatou je anabolický účinek intermitentní aplikace fragmentu PTH 1-34 na kostní tkáň. Podle doložených zjištění stoupá zpětná resorpce kalcia v ledvině a zvyšuje se vstřebávání v trávicím traktu. V klinických studiích byl u osteoporotických pacientů s normální funkcí ledvin ověřen nárůst kostní denzity a zlepšení kostní struktury.

Zcela nedávno byla publikována první práce sledující působení u adynamické kostní nemoci (PTH v průměru 22 pg/ml) u hemodialyzovaných pacientů (Cejka, 2010). Po šesti měsících aplikace teriparatidu (20 µg denně podkožně) se nezměnily laboratorní ukazatele ani koronární kalcifikační skóre, avšak významně se zvýšila kostní denzita v oblasti páteře i krčku femuru. Jde však o zcela pilotní studii (zúčastnilo se pouze sedm pacientů).

U pacientů po transplantaci ledviny existují ve vztahu k teriparatidu dosud jen dvě dokumentované informace, komentovaná práce je tedy třetí. První ukazuje výsledky půlroční placebem kontrolované studie pacientů s výborně funkčním štěpem. I když závažná hyperparathyreóza představovala vyřazovací kritérium, nejednalo se o pacienty s hypoparathyreózou (průměrná koncentrace PTH: v době transplantace 267 pg/ml, při zahájení studie 157 pg/ml v intervenovaném rameni). Teriparatid (20 µg/den) i placebo byly podávány souběžně s 1 200 mg prvkového kalcia a 800 IU nativního vitaminu D. Po průběžné analýze bylo zařazování do studie předčasně přerušeno, neboť v placebové skupině byly lepší denzitometrické nálezy. Ani histomorfometrická analýza biptických vzorků kostní tkáně před a po půlroční léčbě neukázala přínos teriparatidu. Naproti tomu kasuistické sdělení upozorňuje na příznivý účinek u pacienta po transplantaci, jemuž byla diagnostikována hypoparathyreóza (Mahajan, 2009).

Předkládaná práce ukazuje úspěšnou úpravu těžké hypokalcémie při aplikaci teriparatidu u pěti pacientů (věk 26–62 let, dva muži; délka dialyzačního léčení 5–12 let) časně po transplantaci ledviny (TxL). Jde o pacienty, u nichž byla v době hemodialyzačního léčení provedena parathyreoidektomie (průměrně 47 měsíců před transplantací) a jejich koncentrace parathormonu v séru v době transplantace dosahovala velmi nízkých hodnot (průměrně 5,3 pg/ml, tj. přibližně 0,5 pmol/l). V rozmezí 1–2 dnů po TxL se u všech vyvinula těžká hypokalcémie (až 1,25 mmol/l, jde o celkové kalcium v séru), která přetrvávala v dalších dnech až týdnech i při velké substituční léčbě (až desítky gramů suplementace kalcia ve formě kalcium-karbonátu *per os* spolu s kalcitriolem; často i intravenózní aplikace několika gramů prvkového kalcia denně). Pro přetrvávající hypokalcémií bylo přibližně měsíc po transplantaci zahájeno denní podkožní podávání 20 µg rekombinantního PTH (zcela bez nežádoucích účinků), a to až do úpravy sérové koncentrace kalcia (řádově týdny až měsíce). Vzestup kalcémie se projevil za několik dní a umožnil snížení suplementace nejméně o polovinu. Pro stabilizaci hodnot byla potřeba delší doba léčby, trvající až několik let (maximum 32 měsíců). Po ukončení léčby již hypokalcémie nebyla zaznamenána. Teriparatid nevykázal žádný nepříznivý vliv na funkci transplantované ledviny.

Autoři v závěru upozorňují na možnost rozšíření aplikace rekombinantního parathormonu na refraktorní hypokalcémií po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou po předchozí parathyreoidektomii. V dalších studiích je třeba ověřit, zda příznivý účinek na metabolismus minerálů může být spojen i se zlepšením kostní denzity a kostní struktury. K takovému ověřování však bude potřeba nejen validní studijní protokol, ale zejména dostatečně dlouhá doba léčby (výše citované půlroční sledování, publikované v roce 2008, bylo z hlediska hodnocení odezvy na kostní histomorfometrii nepochybně příliš krátké).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

V časném potransplantačním období je častým nálezem hypokalcémie (Evenepoel, 2009). U většiny pacientů je přechodná a lze ji dobře kontrolovat úpravou léčby (VDR aktivátory; suplementace Ca), navíc k úpravě obvykle přispěje i samotný časový faktor: funkční transplantovaná ledvina je schopna odpovídat na parathormon, tj. vytvářet kalcitriol a vstřebávat vápník v tubulech. Takto organismus částečně kompenzuje i vliv imunosuprese.

Tato regulační odpověď však nemůže nastat bez přítomnosti parathormonu, tj. u pacientů s hypoparathyreózou. U pacientů po úspěšné transplantaci se při hypoparathyreóze prudce zvýší kalciové ztráty, neboť profiltrované kalcium se z glomerulárního filtrátu v tubulech nevstřebává (chybí účinek PTH). Ani velká substituce kalcia spolu s léčbou vitaminem D situaci často dostatečně nezlepší, neboť dodávka kalcia do organismu se sice zvýší, avšak toto kalcium je opět renálně vyloučeno. Pokud se v důsledku hypokalcémie přece jenom podaří aktivitu příštích tělísek zvýšit, problém se vyřeší. Pokud se však jedná o stav po totální parathyreoidektomii, hypoparathyreóza a s ní spojená hypokalcémie přetrvává.

Autoři zde použili rekombinantní přípravek vlastně jako náhradu za chybějící hormon (parathormon). Ukázalo se, že skutečně nastává zvýšení kalcémie. Každý z popisovaných případů má určitá specifika a současně mají všechny určité shodné charakteristiky, ke kterým patří bezpečná úprava kalcémie bez jakýchkoli nežádoucích účinků.

Rekombinantní parathormon, resp. jeho fragment 1-34, je již několik let registrován. Jeho aplikace je však omezena na přísně specifikované situace těžké osteoporózy. Myšlenka autorů použít přípravek v jiné indikaci dokumentuje, že znalost fyziologie a patofyziologie spolu se znalostí mechanismu účinku léčiv může pomoci v situacích, které dosud nemají terapeutické řešení. Definitivní závěry sice nelze opřít o sérii pěti pozorování, avšak práce je určitě impulsem pro další výzkum.

Literatura

- Cejka D, Benesch T, Krestan C, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2008;8:1864–1870.
- Cejka D, Kodras K, Bader T, et al. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH 1-34): a pilot study. *Kidney Blood Pres Res* 2010;33:221–226.
- Evenepoel P, van den Berg B, Naesens M, et al. Calcium metabolism in the early post-transplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665–672.
- Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; in print.
- Mahajan A, Narayanan M, Jaffers G, et al. Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. *Hemodial Int* 2009;13:547–550.

Neutropenie po transplantaci ledviny je spojena s horšími výsledky

Hurst FB, Belur P, Nee R, Agodoa LY, Patel P, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States renal data system. *Transplantation*. 2011;92:36–40.

Po kardiovaskulárních komplikacích jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných po transplantaci ledviny infekce. Neutropenie je přitom poměrně častou komplikací u těchto nemocných. Každá epizoda potransplantační neutropenie potenciálně zvyšuje riziko infekcí u imunokompromitovaných příjemců. Bylo prokázáno, že během prvního roku po transplantaci ledviny se vyvine neutropenie u 28 % nemocných; u těchto nemocných se přitom častěji vyvine bakteriální infekce anebo infekce cytomegalovirem

oproti nemocným s normálními hodnotami leukocytů. Riziko ztráty štěpu a akutní rejekce je nejvyšší během prvních šesti měsíců. Pacienti ve vysokém riziku rejekce dostávají přitom častěji účinná imunosupresiva, která mohou zvýšit riziko vzniku potransplantační neutropenie. Neexistují žádná současná doporučení pro léčbu neutropenie po transplantaci a neutropenie je častou komplikací léčby s ATG, azathioprinem, mykofenolát mofetilem (MMF), sirolimem, valgancyklovirem, valacyklovirem a trimethoprim-sulfamethoxazolem. V klinické praxi se tyto léky při neutropenii obvykle vysazují nebo se snižují jejich dávky a určitá skupina nemocných dostává růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (GCSF). Protože se léky vyvolávající neutropenii podávají v kombinaci, je často obtížné identifikovat vyvolávající příčinu. Imunosupresiva jsou ale nezbytná pro úspěch transplantace, a proto jejich redukce nebo vysazení není často vůbec možné. Bylo prokázáno, že redukce MMF během prvního roku po transplantaci byla spojena s horšími výsledky. V malých observačních studiích bylo podání GCSF bezpečné a účinné a nebylo spojeno s rizikem dysfunkce štěpu.

Cílem této studie bylo analyzovat vliv potransplantační neutropenie a podání GCSF na výsledky transplantací ledvin v národní kohortě transplantovaných v USA pomocí databáze USRDS.

Byla analyzována data od nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v období od ledna 2001 do června 2006. Za potransplantační neutropenii byly považovány vykázané kódy pro neutropenii a leukopenii. Rovněž použití GCSF bylo zjištěno z údajů o vykázaném podání léčiv. Nezávislými proměnnými byly demografické údaje a komorbidity, věk dárce a příjemce, pohlaví, rasa, indukční a udržovací imunosuprese, ztráta štěpu, opožděný rozvoj funkce štěpu, shody v HLA systému, panel reaktivní protilátky, doba studené ischémie, dárce s rozšířenými kritérii (marginální dárce) a dárce se smrtí mozku.

V uvedeném časovém období bylo identifikováno 41 705 nemocných po první transplantaci ledviny a 6 043 (14,5 %) mělo záznam o potransplantační neutropenii. Ta se vyskytla v období $0,58 \pm 0,68$ roku po transplantaci. Za faktory spojené s potransplantační neutropenií byly identifikovány bílá rasa, vyšší PRA, opožděný rozvoj funkce štěpu, použití dárce se smrtí mozku a marginálního dárce, CMV pozitivita dárce, vyšší neshoda v HLA antigenech, pozdější rok transplantace, léčba tacrolimem a MMF, indukční léčba s ATG. Inverzní korelace byla pozorována u mužského pohlaví, anamnézy pravostranného srdečního selhání, CMV pozitivě příjemce a indukční imunosupresi s blokátorem receptoru pro interleukin-2 (IL-2). Coxova regrese pak prokázala, že vyvinutí potransplantační neutropenie je spojeno se zvýšeným rizikem následné ztráty štěpu (HR 1,59) a smrti (HR 1,74). V této kohortě nemocných pak byla infekce příčinou úmrtí v 16 %.

Z uvedených 6 043 nemocných, u nichž se vyvinula potransplantační neutropenie, byl GCSF použit u 740 (12,2 %) z nich. Tito nemocní měli častěji indukční imunosupresi (HR 1,32) a byli transplantováni později. Použití GCSF nebylo spojeno se ztrátou štěpu, ale s nižším rizikem úmrtí, v mnohorozměrné analýze toto pozorování ale nebylo potvrzeno.

Studie prokázala, že potransplantační neutropenie je častá mezi příjemci transplantované ledviny a je spojena s vyšším rizikem ztráty štěpu a úmrtí. GCSF se používá ve 12 % případů a nepředstavuje další riziko pro ztrátu štěpu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc,

Potransplantační leukopenie představuje velmi častou a přitom podceňovanou komplikaci po transplantaci ledviny. Jak je uve-

deno v článku, její etiologie je převážně iatrogenní a spočívá v kombinaci imunosupresiv s Biseptolem a virostatiky. I když se o tom autoři článku nezmiňují, existují i další vzácnější příčiny leukopenie po transplantaci, např. hypersplenismus u nemocných s portální hypertenzí a samozřejmě herpetické virové infekce. Ty přitom v článku analyzovány nebyly, a proto nemusí být jasné, zda leukopenie vznikla jako následek použití virostatik, nebo naopak v důsledku jejich terapeutického selhání. Tento článek ale jasně ukázal na to, že následky neutropenie, ať již byly její příčiny jakékoli, jsou rizika ztráty štěpu a úmrtí nemocných.

Je tedy jasné, že je třeba v budoucnu věnovat této skupině nemocných větší pozornost a vyvinout takové terapeutické protokoly, které nebudou spojeny s potransplantační neutropenií. Zatím musíme věnovat leukopenii/neutropenii pečlivou pozornost a včas reagovat.

Protože bylo jasně prokázáno, a naše vlastní data potvrzují, že redukce mykofenolát mofetilu po transplantaci je spojena s rizikem rejekce (Viklický et al., 2011; Bunnapradist et al., 2006), je asi prvním krokem v managementu leukopenie snížení dávky profylakticky podávaných virostatik a Biseptolu.

Je třeba poznamenat, že je rozdíl v leukopenii a neutropenii. Po transplantaci indukovaná lymfopenie je žádoucí, a pokud je počet neutrofilních leukocytů v diferenciálním rozpočtu vyšší než 1 000/ μ l, není se třeba příliš obávat. V klinické praxi podáváme GCSF (u nás filgrastim, jsou již k dispozici i biosimilary) v případech, kdy počet granulocytů v periferní krvi klesne pod 800/ μ l (Page, Liles, 2008). Je důležité vědět, že absolutní počet leukocytů není pro aplikaci GCSF zásadní. Je třeba poznamenat, že filgrastim nemá registraci pro použití po orgánových transplantacích, a proto je důležité vědět, že jeho podávání zřejmě nepředstavuje pro transplantovanou ledvinu vyšší riziko. Cílem jeho podání je zabránit vzniku febrilní neutropenie. V případě přetrvávající neutropenie nebo poklesu granulocytů pod 500/ μ l je nutno podat profylakticky perorální širokospektrá antibiotika a nemocného hospitalizovat. Febrilní neutropenie může vzniknout i u našich nemocných, zvláště u těch, kteří podstoupili agresivnější indukční léčbu nebo antirejekční léčbu (opakované transplantace, závažné rejekce). V případě febrilní neutropenie je nutno vysadit na chvíli imunosupresi a podat parenterální antibiotika jak proti gram-pozitivním, tak i gram-negativním mikroorganismům.

Za zmínku stojí také rozvaha o účinnosti profylaxe virostatiky. Dávky perorálně podávaného valgancykloviru se upravují podle úrovně renální funkce. Existují nemocní, kteří mají od počátku štěp dysfunkční a u nich musí být dávka valgancykloviru snížena ještě více než na obvyklých 450 mg denně. U nich pak častěji dochází ke vzniku neutropenie. Samozřejmě bychom měli vždy ověřit replikaci cytomegaloviru, proti němuž je profylaxe namířena, v případě positivity se terapeutický přístup změnit, vysadí se mykofenolát mofetil a pokračuje se nadále v redukováném parenterálním podávání gancykloviru.

Protože se jde o častou komplikaci, je více než jasné, že se s ní setká většina nefrologů, minimálně při stáži na transplantologickém pracovišti.

Literatura

Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 2006;82:102–107.

Page AV, Liles WC. Granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and other immunomodulatory therapies for the treatment of infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:575–580.

Viklický O, Slatinská J, Bürgelová M, et al. Kidney transplantation at the Institute for Clinical and Experimental Medicine. *Čas Lék Čes* 2011;150:56–59.