

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník X Číslo 4

Září 2012

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

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

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

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

Prof. MUDr. Vladimír 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, PaedDr. L. Šámalová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2012

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

NOVINKY V NEFROLOGII

- **Metody náhrady funkce ledvin na JIP..... 50**

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- **Stanovení glomerulární filtrace na podkladě sérových koncentrací kreatininu a cystatinu C 52**
- **Rozhoduje o léčbě terminálního renálního selhání věk nemocných? 53**
- **Je rozdíl mezi skupinami antihypertenziv v ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s CKD? Sekundární analýza studie ALLHAT..... 55**
- **Vliv atorvastatinu na NGAL a cystatin C při chronickém onemocnění ledvin: post hoc analýza studie LORD 56**
- **ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti proteináze 3 je geneticky odlišná od vaskulitidy s protilátkami proti myeloperoxidáze..... 57**
- **Vliv enzymoterapie na pokles renální funkce u Fabryho choroby 58**
- **Sekundární prevence kožních karcinomů sirolimem..... 59**
- **Kvalitní spánek a zejména léčba bolesti jsou klíčové komponenty kvality péče o hemodialyzované pacienty..... 61**

KASUISTIKA

- **Časný záchyt Goodpastureovy choroby..... 62**



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Metody náhrady funkce ledvin na JIP

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Náhradu či podporu funkce ledvin (RRT – renal replacement therapy) vyžaduje přibližně 6 % všech nemocných hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče (JIP). V současnosti je k dispozici široká škála modalit RRT. Mezi základní patří intermitentní hemodialýza (IHD), kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT) a hybridní metody (SLED – sustained low-efficiency dialysis). Navzdory nesporným technickým pokrokům a dostupnosti RRT zůstává mortalita nemocných vyžadujících některou z forem RRT nepřijatelně vysoká – až 60% (Hoste et al., 2010).

Historické perspektivy

Historie kontinuálních metod RRT sahá do roku 1977 v podobě arterio-venózní hemofiltrace (CAVH). V průběhu času byla CAVH zcela nahrazena veno-venózními přístupy. V současnosti jsou k dispozici tzv. třetí generace přístrojů určených k CRRT. Tyto přístroje umožňují dosažení vysokých krevních průtoků (cca do 450 ml/min), včetně průtoků dialyzačního/substitučního roztoku (8–10 l/h) při zachování vysoké přesnosti používaných pump (do 2 %). Současné přístroje jsou uživatelsky velmi jednoduché, bezpečné a schopné transportu, umožňující 24hodinovou monitoraci a grafické zobrazení trendů tlaků v mimotělním okruhu. Kromě technologických postupů se vyvíjely i různé modifikace CRRT v závislosti na principu očišťování krve. K dispozici jsou kontinuální venovenózní hemofiltrace (CVVH), hemodialýza (CVVHD) nebo hemodiafiltrace (CVVHDF). Jako hybridní metoda kombinující teoreticky výhody jak kontinuálních, tak intermitentních metod (viz níže) byla vyvinuta metoda SLED. Při této modifikaci se využívá standardní přístroj pro IHD s tím, že procedura trvá déle (cca 8–12 hodin) a jsou sníženy jak krevní průtok (100–200 ml/min), tak průtok dialyzačního roztoku (100 ml/min). Hemodynamická tolerance této metody kriticky nemocnými je srovnatelná s tolerancí CRRT, problematické je však dávkování některých léčiv, v první řadě však antibiotik. Nejméně často používanou modifikací kontinuálních přístupů je tzv. pomalá kontinuální ultrafiltrace (SCUF – slow continuous ultrafiltration). Slouží k odstraňování izotonické tekutiny při stavech provázených tekutinovým přetížením (např. srdeční selhání), bez potřeby eliminace solutů. Shrnutí fyzikálních principů očišťování krve při jednotlivých modifikacích CRRT je uvedeno v tab. 1.

Tab. 1 Fyzikální principy očišťování krve při jednotlivých modifikacích CRRT

Technika	Mechanismus očišťování		Nutnost substituční tekutiny
	Difuze	Konvekce	
SCUF	–	+	–
CVVH	–	++++	+++
CVVHD	++++	+	+
CVVHDF	+++	+++	++

Jakou metodu zvolit?

Ačkoli nejnapadnějším rozdílem mezi IHD a CRRT je doba trvání procedury, klinicky relevantnějšími jsou jiné technické aspekty. Zatímco IHD je vysoce účinná procedura, která je

Tab. 2 Shrnutí kritérií k výběru způsobu náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných

CRRT	IHD
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemodynamická nestabilita ■ ARDS ■ Mozkový otok ■ Těžké městnavé srdeční selhání (kardiorenální syndrom) ■ Akutní selhání jater 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Těžká symptomatická hyperkalémie ■ Těžké otravy dialyzovatelnými jedy (ethylenglykol, methanol, lithium) ■ Náhrada funkce ledvin po ukončení CRRT po stabilizaci nemocného („bridging k zotavení“)

založena především na difuzi, CRRT je procedurou založenou na nižší účinnosti, která je dána jednak podstatně nižšími průtoky dialyzačního roztoku (v případě CVVHD), jednak méně účinnou konvekci (v případě CVVHDF a CVVH). Na druhé straně jsou metody CRRT spojeny s významně menšími výkyvy metabolické a tekutinové rovnováhy mezi plazmou a jednotlivými tělními kompartmenty (elektrolyty, acidobaze, volémie, uremické toxiny). Při volbě metody RRT u kriticky nemocných je nutno se rozhodnout, zda zvolíme IHD, nebo CRRT/SLED, a v případě CRRT je nutno určit, o kterou modifikaci se bude jednat (CVVH, CVVHD, CVVHDF). Dle mezinárodní studie BEST patří některé z forem CRRT k nejčastěji používaným metodám k úvodní náhradě funkce ledvin u kriticky nemocných (Uchino et al., 2005). Intermitentní hemodialýza se iniciálně používá pouze ve 20 %, a to zejména v USA z logistických důvodů (otevřený formát JIP). Důvodem přednostního používání CRRT je bezesporu lepší hemodynamická tolerance a značná flexibilita managementu tekutinové resuscitace. Obecně lze říci, že pro výběr způsobu náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných neexistují jednoznačná doporučení. Rovněž nejsou k dispozici přesvědčivá data, která by ukazovala, že CRRT jsou jednoznačně (ve smyslu mortality) lepší než procedury intermitentní (Prowle et al., 2010). Existuje však několik vodítek, které rozhodnutí o volbě metody usnadňují. Mezi ně patří především charakter klinické situace, dostupnost metod a v neposlední řadě i zkušenosti pracoviště. CRRT nebo hybridní metody (SLED) jsou fyziologicky výhodnější zejména v případě hemodynamické nestability (stavy vyžadující podporu oběhu vazopresory/inotropními látkami), umožňují účinnou kontrolu tekutinové bilance, azotémie, acidobazické a elektrolytové rovnováhy a měly by být dále preferovány u pacientů s otokem mozku, těžkým dekompenzovaným srdečním selháním, u nemocných s fulminantním selháním jater a ARDS. Nezanedbatelnou výhodou kontinuálních metod je již zmíněná lepší kontrola tekutinové bilance. Používání IHD technik je obvykle provázeno významně větší kumulativní pozitivní bilancí tekutin ve srovnání s technikami CRRT (Bouchard et al., 2009). V této souvislosti přibývá důkazů o vztahu mezi trváním a mírou tekutinového přetížení a mortalitou kriticky nemocných pacientů, včetně horšího zotavení renálních funkcí (Bellomo et al., 2012). Intermitentní hemodialýza je indikována zejména u nemocných s těžkou symptomatickou hyperkalémií a u pacientů s život ohrožujícími intoxikacemi dialyzovatelným jedy, kde je nezbytné docílit co nejrychlejší eliminace toxinu. Intermitentní hemodialýza se též

často používá jako náhrada funkce ledvin po ukončení CRRT po stabilizaci nemocného (tj. forma přemostující léčby do doby dostatečného obnovení renálních funkcí). Výhody a nevýhody IHD a CRRT shrnují tabulky 3 a 4.

Tab. 3 Výhody a nevýhody použití IHD u kriticky nemocných

Výhody	Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> ■ Více času na diagnostické a léčebné intervence ■ Radikálněji řeší těžkou hyperkalémii ■ Levnější ■ Nižší riziko krvácení (menší denní dávka nutné antikoagulace) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nutnost personálu nefrologie ■ Horší oběhová tolerance ■ Častěji nedostatečná dávka dialýzy ■ Horší kontrola tekutinové bilance ■ Horší možnost adekvátní nutrice ■ Větší riziko disekvilibrria ■ Nevhodné při intrakraniální hypertenzi

Tab. 4 Výhody a nevýhody použití CRRT

Výhody	Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> ■ Lepší hemodynamická tolerance ■ Méně arytmií ■ Lepší možnost adekvátní výživy ■ Lepší kontrola tekutinové bilance ■ Lepší kontrola vnitřního prostředí ■ Rychlejší zotavení ledvin? 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vyšší riziko krvácení ■ Delší imobilizace nemocného ■ Méně času na diagnostické a léčebné intervence ■ Delší kontakt krve s umělými povrchy ■ Technicky komplikovanější ■ Dražší

Volba jednotlivých modifikací CRRT (tj. CVVH, CVVHD, CVVHDF) je dalším často diskutovaným tématem. V teoretické rovině lze od konvektivních metod očekávat lepší odstranění středně velkých molekul (toxínů). Nicméně bylo prokázáno, že používáním vysoce propustných membrán lze v klinické praxi dosáhnout ekvivalentní clearance těchto látek i v případě CVVHD metod (Ricci et al., 2006). Podobně nebyly zjištěny žádné rozdíly v klinickém výsledku při srovnání kontinuální hemofiltrace s hemodiafiltrací (Palevsky et al., 2008; Bellomo et al., 2009). Tyto závěry potvrzuje i zcela recentní metaanalýza hodnotící 19 randomizovaných klinických studií, které porovnávaly CVVH s CVVHD (Friedrich et al., 2012). V současnosti lze tedy konstatovat, že modalita CRRT pravděpodobně neovlivňuje klinický výsledek, rozhodující je především správné načasování a adekvátnost jednotlivých forem RRT. Hybridní modifikace SLED může být s výhodou použita u oběhově nestabilních pacientů jako kompromis mezi IHD a CRRT, nicméně komparativní data stran přínosu, efektivity či rizik jsou velmi omezená.

Kam směřují RRT u kriticky nemocných?

Pacienti v kritickém stavu jsou obětmi mnoha vážných, různorodých a často se kombinujících inzultů – sepsy a septický šok, krvácení, polytrauma, náročné chirurgické výkony apod. Důsledkem jejich působení je poškození a dysfunkce řady orgánů – rozvíjí se akutní poškození ledvin (AKI), syndrom akutní respirační tísně (ARDS), koagulační poruchy a poruchy acidobazické rovnováhy, hemodynamické selhání aj. Výsledný klinický stav – multiorgánové selhání – je často letálním důsledkem kritického stavu, refrakterním k podpůrné léčbě. Je proto zřejmé, že v prostředí JIP není AKI izolovaným onemocněním, ale součástí složitějšího patofyziologického syndromu. To je důvodem, proč se současný technologický vývoj zaměřuje nikoli jen na podporu renálních funkcí (odstranění solutů, kontrola volémie a acidobazické rovnováhy), ale především na koncept multiorgánové podpůrné léčby (MOST – multiple organ support therapy) (Cruz et al., 2008). Kromě konvenčních hemoeli-

minačních způsobů se proto objevují nové metody zaměřené na podstatně účinnější eliminaci látek, zejména o střední a vyšší molekulové hmotnosti, tj. předpokládaných klíčových mediátorů sepsy a SIRS všeobecně. Patří mezi ně párová plazmafiltrace a adsorpce (CPFA – coupled plasmafiltration adsorption), která umožňuje separaci plazmy, jež následně prochází kolonou se syntetickou pryskyřicí s vysokou adsorpční kapacitou. Takto „detoxifikovaná“ plazma se vrací zpět do okruhu a plná krev je v druhé fázi očišťována standardním hemofiltrem. Metoda tedy umožňuje kombinaci adsorpce s následnou konvekcí. Dalším způsobem zvyšujícím účinnost eliminace středně velkých molekul jsou vysoce propustné hemofiltrery (např. polysulfonové membrány s *in vitro* cut-off 100 kD).

Mezi nejvíce sofistikované systémy patří vývoj bioarteficiálních ledvin, které obsahují lidské buňky proximálních tubulů ve spojení s klasickým hemofiltrem. Tento systém umožňuje téměř kompletní náhradu funkce ledvin, včetně substituce metabolických, hormonálních a transportních procesů (metabolismus glutathionu, vitamínu D, amoniaku, transport elektrolytů a glukózy, regulace imunitní odpovědi). Klinicky nejdostupnější metodou agresivní hemoeliminace je v současnosti tzv. vysokobjemová hemofiltrace (HVHF), kdy objem efluentu dosahuje 50–100 ml/kg/h. Některé studie poukázaly na zlepšení hemodynamické stability, resp. snížení potřeby vazopresorů u pacientů v septickém šoku léčených HVHF. Nicméně prakticky všechny byly zatíženy řadou vážných nedostatků (Rimmelé et al., 2012). Sami jsme testovali přínos HVHF i CPFA v klinicky relevantním experimentálním modelu septického šoku, avšak bez jednoznačného průkazu přínosu těchto metod (Sykora et al., 2009 a,b). Tyto závěry jsou podpořeny předběžnými výsledky dosud jediné, zatím však nepublikované randomizované, multicentrické studie IVORY. Přestože koncept hemopurifikačních metod v léčbě sepsy a MODS je stále atraktivní, nelze jejich rutinní klinické použití v současné době v rámci tzv. non-renálních indikací doporučit.

Souhrn pro klinickou praxi: používání RRT u kriticky nemocných (dle KDIGO 2012, viz Matějovič, 2012):

- Kontinuální a intermitentní metody RRT používat jako komplementární léčbu AKI.
- U hemodynamicky nestabilních pacientů preferovat CRRT před IHD.
- U pacientů s AKI a akutním poraněním mozku nebo s jinými příčinami zvýšeného nitrolebního tlaku či generalizovaného otoku mozku preferovat CRRT před IHD.
- Používat bikarbonát spíše než laktát jako nárazník v dialyzačním či substitučním roztoku pro RTT u pacientů s AKI nebo cirkulačním selháním.
- Při rozhodování o zahájení RRT zvážit širší klinický kontext – přítomnost stavů, které mohou být prostřednictvím RRT modifikovány, a trend laboratorních výsledků – spíše než vycházet z izolovaných jednotlivých hodnot urey a kreatininu.
- RRT zahájit bezprostředně v případě život ohrožujících změn v tekutinové, elektrolytové a acidobazické rovnováze.
- RRT ukončit, pokud již není dále potřeba – buď z důvodů dostatečného stupně zotavení renálních funkcí, nebo protože pokračování RRT již není v souladu s cíli léčby.
- Dávka RRT by měla být předepsána před zahájením každé procedury RRT. Doporučuje se časté vyhodnocení skutečně realizované dávky, aby mohla být preskripce dávky adekvátně upravena.

- Při použití intermitentních a extendovaných RRT u AKI se doporučuje dosáhnout Kt/V 3,9/týden.
- Při použití CRRT je doporučen objem efluentu 20–25 ml/kg/h. Ke skutečnému dosažení této dávky je obvykle nutná vyšší předepsaná dávka.
- Nepoužívat diuretika k urychlení zotavení renálních funkcí nebo ke zkrácení doby či snížení frekvence RRT.
- U pacientů bez zvýšeného rizika krvácení, bez poruchy koagulace a u nemocných nedostávajících účinnou systémovou antikoagulaci používat k zajištění antikoagulace intermitentních procedur: buď nefrakcionovaný, nebo nízkomolekulární heparin než jiné antikoagulanty.
- K zajištění antikoagulace kontinuálních procedur používat citrátovou regionální antikoagulaci spíše než heparin, nejsou-li přítomny kontraindikace pro citrát.
- Pro pacienty se zvýšeným rizikem krvácení používat v průběhu CRRT citrátovou regionální antikoagulaci spíše než žádnou antikoagulaci, nejsou-li kontraindikace k citrátu.

Literatura

Bellomo R, Cass A, Cole L, et al., RENAL Replacement Therapy Study Investigators. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med* 2012;40:1753–1760.

Bellomo R, Cass A, Cole L, et al., RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627–1638.

Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422–427.

Cruz D, Bellomo R, Kellum JA, et al. The future of extracorporeal support. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S243–252.

Friedrich JO, Begshaw S. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2012;16:R146; doi:10.1186/cc11458.

Hoste EA, Kellum JA, Katz NM, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2010;165:1–8.

Matějovič M. KDIGO Doporučení pro akutní poškození ledvin 2012 – komentovaný návod pro klinickou praxi. *Aktual Nefrol* 2012;(Suppl 1):55–66.

Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al., VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.

Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:521–529.

Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care Med* 2006;10:R67.

Rimmelé T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012;116:1377–1387.

Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med* 2009;35:371–380.

Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock. *Shock* 2009;31:473–480.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813–818.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Stanovení glomerulární filtrace na podkladě sérových koncentrací kreatininu a cystatinu C

Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.

Práce vychází ze skutečnosti, že všechny dosud navržené formule k odhadu glomerulární filtrace (eGF) na podkladě sérové koncentrace kreatininu (S_{kr}) nebo cystatinu C (S_{cyst}) nejsou dostatečně přesné. Nepřesnost těchto přístupů je dána tím, že hodnoty S_{kr} a S_{cyst} jsou určovány nejen glomerulární filtrací, ale též faktory extraglomerulárními. Tyto faktory pro S_{kr} a S_{cyst} nejsou stejné.

Byla sledována otázka, zda rovnice, která by současně respektovala hodnoty S_{kr} a S_{cyst} , může poskytnout přesnější odhad glomerulární filtrace než rovnice pro výpočet eGF vycházející pouze z hodnoty S_{kr} nebo S_{cyst} . Pro srovnání nové formule (kreatinin-cystatinové) s formulí vycházející z S_{kr} byla užita rovnice CKD-EPI a pro formuli vycházející z S_{cyst} rovnice, kterou autoři pro tento účel vyvinuli.

Do průřezové studie bylo zahrnuto 5 352 účastníků ze 13 studií. Nová rovnice byla validována u 1 119 účastníků, u nichž byla měřena GF. V metodické části se uvádí, že GF (považovaná za přesnou hodnotu) byla stanovena na podkladě močové nebo plazmatické clearance exogenních markerů GF (které však v publikované práci nejsou jmenovány). Je pouze uvedeno, že k interní validaci nové formule, byla užita renální clearance iothalamátu.

Je však třeba zdůraznit, že autoři nenavrhují pouze jednu novou formuli, ale celkem osm rovnic. Jednotlivé rovnice respektují kromě pohlaví a věku též aktuální hodnotu S_{kr} a S_{cyst} u vyšetřovaného jedince.

Tyto rovnice jsou uvedeny v tabulce.

Při statistickém zhodnocení bylo zjištěno, že „precision“ nové formule činila 13,4 ml/min/1,73 m² a byla významně nižší než u CKD-EPI, kde činila 15,4, a u cystatinové formule, kde byla 16,4 ml/min/1,73 m². „Accuracy“ posuzovaná dle procenta hodnot, které se odchýlovalo o více než 30 % od hodnoty změřené GF, činila pro novou formuli 8,5 % vs. 12,8 % (u CKD-EPI) a 14,1 %

Pohlaví	S_{kr} (mg/dl)	S_{cyst} (mg/l)	Rovnice eGF (ml/min/1,73 m ²)
Ženy	≤ 0,7	≤ 0,8	$130 \times (S_{kr}/0,7)^{-0,248} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
		> 0,8	$130 \times (S_{kr}/0,7)^{-0,248} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
Ženy	> 0,7	≤ 0,8	$130 \times (S_{kr}/0,7)^{-0,601} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
		> 0,8	$130 \times (S_{kr}/0,7)^{-0,601} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
Muži	≤ 0,9	≤ 0,8	$135 \times (S_{kr}/0,9)^{-0,207} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
		> 0,8	$135 \times (S_{kr}/0,9)^{-0,207} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
Muži	> 0,9	≤ 0,8	$135 \times (S_{kr}/0,9)^{-0,601} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)
		> 0,8	$135 \times (S_{kr}/0,9)^{-0,601} \times (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}}$ (× 1,08 pro černošskou rasu)

u cystatinové formule. Nová formule též zvýšila přesnost odhadu diskriminační hodnoty $GF = 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Na podkladě uvedených výsledků autoři uzavírají, že kombinovaná kreatinin-cystatinová formule poskytuje lepší odhad GF než formule, jejichž výpočet je založen pouze na S_{kr} nebo S_{cyst} .

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Otto Schüick, DrSc.

Interní klinika FN Motol, IKEM, Praha

Každé zpřesnění odhadu GF na podkladě endogenních markerů je pochopitelně velmi žádoucí. Domnívám se, že uvedené nálezy a jejich interpretace bude vyžadovat dalších studií, které by měly potvrdit závěry autorů, a to zvláště z hlediska následujících problémů:

1. Validace nové formule byla provedena na podkladě jejího srovnání s renální clearancí iothalamátu. Tento marker GF považují autoři za referenční. Je však nutno respektovat i řadu studií, které tento názor nesdílí. Tyto studie, založené na srovnání renální clearancí iothalamátu s renální clearancí inulinu, prokazují částečnou tubulární sekreci iothalamátu (Botev et al., 2011).
2. Z hlediska denní praxe je škoda, že autoři neporovnali nové formule s výpočtem eGF na podkladě rovnice MDRD, jejíž užívání je v současné době velmi rozšířeno.
3. Domnívám se, že soubor vyšetřených jedinců není dostatečně definován. Například není uvedeno zastoupení diabetiků ani pacientů s jiným onemocněním podmiňujícím CKD. Důležitá je zmínka autorů, že do studie nebyli zařazeni pacienti s transplantovanou ledvinou (předběžná analýza vykazovala velký rozptyl hodnot).
4. Nelze přehlédnout, že stanovení S_{cyst} je finančně náročnější než stanovení S_{kr} .

V čísle *The New England Journal of Medicine*, ve kterém práce vyšla, je již publikován komentář MR Weira, který lze stručně shrnout tak, že autor vítá možnost zpřesnění výpočtu eGF , avšak více by ocenil, kdyby při nové klasifikaci CKD byla zahrnuta též intenzita albuminurie nebo proteinurie. Recentní práce Hemmelgarna a spol. (2010) a zpráva KDIGO (Levey et al., 2011) přesvědčivě prokazují, že nález albuminurie zvyšuje možnost identifikace pacientů, u nichž je zvýšené riziko progresy CKD a kardiovaskulárních komplikací.

Současný stav našich znalostí vyžaduje rozlišovat **stupeň snížení GF a stupeň postižení funkce ledvin** (při kterém je třeba zároveň hodnotit nejen snížení GF , ale i intenzitu albuminurie nebo proteinurie na podkladě poměru U_{alb}/U_{kr} nebo U_{prot}/U_{kr}).

Při dosud užívané klasifikaci CKD dle eGF do pěti stupňů (I–V) a albuminurie nebo proteinurie do tří stupňů (malá, střední a velká) by klasifikace CKD byla rozšířena na 15 stupňů.

Domnívám se, že pracoviště, která již běžně stanovují S_{cyst} by mohla novou kombinovanou rovnici využít a získat vlastní zkušenosti (zvláště z hlediska srovnání s formulí MDRD). Je třeba zdůraznit, že k výpočtu eGF byly užity kalibrované hodnoty S_{kr} a S_{cyst} .

Literatura

- Botev R, Malie JP, Wetzels FM, et al. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:937–950.
- Hemmelgarn BR, Manns BY, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423–429.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17–28.
- Weir MR. Improving the estimating equation for GFR – a clinical perspective. *N Engl J Med* 2012;367:75–76.

Rozhoduje o léčbě terminálního renálního selhání věk nemocných?

Hemmelgarn BR, James MT, Manns BJ, et al. Rates of treated and untreated kidney failure in older vs. younger adults. *JAMA* 2012;307:2507–2515.

Skupina seniorů starších 65 let představuje nejrychleji rostoucí skupinu nemocných vstupujících do dlouhodobého dialyzačního léčení. Největší zastoupení v pravidelném dialyzačním léčení (PDL) mají nemocní ve věkové kategorii 70–75 let, incidence dlouhodobého PDL u ještě starších jedinců (> 75 let) ale strmě klesá (USRDS, 2003; Kurella, 2007). Důvodem je jednak vysoká celková mortalita v této věkové skupině, na které se spolupodílí i přítomnost chronického renálního onemocnění (CKD), poměrně pomalá progresy CKD do terminálního renálního selhání (ESRD) v porovnání s mladšími věkovými kategoriemi a v neposlední řadě nižší frekvence zařazování nemocných do PDL. Nezařazení do PDL může vycházet z rozhodnutí lékaře, často je ale přáním nemocného či jeho rodiny. Velmi pozvolné snižování renální funkce, které je přirozenou součástí stárnutí, je často spojeno s vytvořením adaptačních mechanismů u seniorů a s relativně malou klinickou symptomatologií renálního selhání. Studie, které byly doposud k dispozici, se zaměřovaly na prostou incidenci dlouhodobého dialyzačního léčení u seniorů, aniž by zohledňovaly další faktory s tím spojené, včetně finančních nákladů na léčbu seniorů v PDL. Ty jsou do značné míry ovlivňovány komorbiditami těchto nemocných.

Komentovaná práce retrospektivně sledovala kohortu více než 1,8 milionu dospělých jedinců z regionu Alberta, Kanada, u nichž bylo možné spočítat odhadnutou glomerulární filtraci (eGF), a posuzovala pravděpodobnost zahájení dialyzačního léčení u jedinců s ESRD v závislosti na věku. Do sledování byli zařazeni jedinci, kteří byli vyšetřováni z různých důvodů v době mezi květnem 2002 až březnem 2008 a u nichž byla známa alespoň jedna hodnota sérového kreatininu. Hlavním cílem studie bylo posoudit pravděpodobnost zahájení léčby renálního selhání (zařazení do PDL či transplantace), nezařazení léčby renálního selhání (progrese $eGF < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ trvalého rázu) či úmrtí v závislosti na věku nemocných. Medián sledování pacientů byl 4,4 roku. Průměrný věk nemocných ve studii byl 48,2 let (SD 17,2 roku). V nejmladší kategorii (18–44 let) bylo 45,1 % nemocných, zatímco jedinců starších 85 let byla jen 2 %. Během sledování zemřelo celkem 97 451 pacientů (5,36 % z 1,8 milionů), 3 295 (0,18 %) pacientů dospělo do renálního selhání a byla u nich zahájena PDL a u 3 116 (0,17 %) nebyla dialyzační léčba zahajována ani přes progresi eGF do renálního selhání. Glomerulární filtrace byla počítána podle vzorce CKD-EPI a měření sérového kreatininu bylo mezi jednotlivými laboratořemi standardizováno. Nemocní byli rozdělováni podle věkových skupin (18–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84 a > 85 let) a podle hodnoty eGF (≥ 90 , 60–89, 45–59, 30–44, 15–29 ml/min/1,73 m^2). V období ± 6 měsíců od měření kreatininu byla také zjišťována přítomnost proteinurie, která byla vyšetřována pomocí testovacích proužků. K dispozici byla u zhruba 40 % jedinců, přičemž výskyt proteinurie pozvolna vzrůstal s věkem a nejčastěji byla malá a středně velká proteinurie (2+) pozorována ve věkové skupině nad 85 let (jen 34 % negativních vzorků v porovnání s 57 % ve věkové skupině 18–44 let).

Celková mortalita se postupně zvyšovala s věkem a dále s poklesem eGF (např. ve skupině s eGF 15–29 ml/min/1,73 m^2 byla

u kohorty starší než 85 let pravděpodobnost úmrtí 11krát vyšší než ve věkové skupině 18–44 let). Překvapivě nejnižší mortalita ale byla ve všech věkových kategoriích u skupiny s eGF v rozmezí 60–89 ml/min/1,73 m², skupina s eGF ≥ 90 ml/min/1,73 m² měla mortalitu ve srovnání s předchozí skupinou o něco vyšší. Ve věkové kategorii nad 85 let byla nejvyšší eGF dokonce spojena s nejvyšší pravděpodobností úmrtí (pravděpodobnost úmrtí adjustovaná na 1 000 paciento-roků byla 169,4, zatímco ve skupině s eGF 60–89 ml/min/1,73 m² byla 91,2 a ve skupině s eGF 15–29 ml/min/1,73 m² 131,9).

Dle očekávání se ukázalo, že jedinci s eGF v rozmezí 15–29 ml/min/1,73 m² ve věku 18–44 let mají až desetkrát větší pravděpodobnost, že jejich renální selhání bude léčeno (zařazením do PDL či transplantací), než jedinci ve věku nad 85 let (pravděpodobnost adjustovaná na 1 000 paciento-roků byla u mladší skupiny 24, u seniorů 1,53; $p < 0,001$). Naopak, nejstarší kohorta nemocných nad 85 let věku měla pětikrát vyšší pravděpodobnost, že jejich renální selhání nebude léčeno, pokud dospěje do terminálního stadia (3,53 vs. 19,95; $p < 0,001$). Rozdíly v rychlosti rozvoje renálního selhání ve skupině s nejnižší eGF (15–29 ml/min/1,73 m²) nebyly tak významné mezi jednotlivými věkovými skupinami, nicméně pozvolnější pokles eGF ve skupině nad 85 let byl patrný (pravděpodobnost adjustovaná na 1 000 paciento-roků byla 20,19 u seniorů a 36,45 ve věkové skupině 18–44 let; $p = 0,01$).

Závěrem lze shrnout, že velmi nízká eGF je rizikovým faktorem úmrtí zejména u mladších jedinců, u starších pacientů ovlivňuje mortalitu řada dalších faktorů a také skutečnost, že CKD progreduje jen velmi zvolna. Se zvyšujícím se věkem se zvyšuje proporce nemocných, kteří nejsou léčeni náhradou funkce ledvin, a tento trend je markantní zejména ve věkové skupině seniorů starších 85 let.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaný článek je nepochybně jednou z největších observačních studií sledujících vliv věku na rozhodování o tom, zda zahájit, či nezahájit léčbu náhradou funkce ledvin u nemocných s jejich terminálním selháním. Jednoznačně ukazuje, že věk je velmi důležitým faktorem, který v našem rozhodování o zahájení léčby hraje klíčovou roli. Ve skupině nemocných s eGF v rozmezí 15–29 ml/min/1,73 m² a současně starších 75 let je 2–10krát vyšší pravděpodobnost, že u nich dialyzační léčba nebude zahajována místo toho, aby zahájena byla. Velkým nedostatkem studie je skutečnost, že v žádném ohledu nesleduje a neanalyzuje důvody, které k nezahájení léčby u starších nemocných vedly. Poučením z tohoto článku naopak může být skutečnost, že incidence ESRD ve vyšším věku nelze odvozovat od počtu nemocných vstupujících do PDL (tak jak uvádějí některé registry), jelikož u velké části těchto nemocných není léčba zahájena. Příčinou nižší incidence ESRD ve vyšších věkových kategoriích mohou být i faktory zmiňované již na začátku článku (pomalejší progres CKD, úmrtí na nějakou komorbiditu dříve, než se ESRD vyvine, neochota podstupovat invazivní výkony).

Komentovaný článek byl posuzován a podrobně zkoumán i kolegy z USA, kteří porovnávali data z kanadské provincie Alberta a z amerického registru (Tamura, 2012). Autoři uvádějí, že v současném americkém systému byly odstraněny bariéry, které až do nedávna bránily v léčbě všech nemocných s terminálním renálním selháním, jako třeba příjmy peněz

do zdravotnického systému, systém pojištění, rasa či vzdálenost od dialyzačního střediska. Otázkou je, zda tato zvýšená dostupnost péče zlepšuje i kvalitu života nemocných a sporné je i to, zda prodlužuje jejich přežívání (i přes trend časného zařazování pacientů do PDL). Autoři se domnívají, že incidence CKD a jejich terminálních stadií může být v kanadské studii nadhodnocena, jelikož stanovení eGF vychází z jedné měřené hodnoty kreatininu, která se (jak je dobře známo) může při opakovaných měřeních významně lišit, a to zejména u starších jedinců v závislosti na hydrataci, komorbiditách či medikaci. Je proto možné, že počet nemocných s terminálním renálním selháním, kteří nepodstoupili léčbu, může být nadhodnocen, a to čistě z toho důvodu, že léčbu nepotřebovali. To může být i důvodem toho, proč údaje z USA ukazují častější léčbu ESRD v porovnání s Kanadou (1,5krát častěji byli nemocní v USA zařazováni do PDL ve věkové kategorii 75–84 let a dvakrát častěji ve věkové kategorii nad 85 let). Zmíněny zde jsou i další důvody, které v komentovaném článku nejsou uvedeny, ale které mohly ovlivnit rozhodování o nezahájení léčby, a sice stav kognitivních funkcí nemocného, jeho komorbidity (terminální fáze interních či onkologických onemocnění), mobilita a kvalita života či jejich přání nezahajovat léčbu. Důvodem také může být skutečnost, že rozhodování se o zahájení či nezahájení dialyzační léčby se u seniorů nechává až na poslední chvíli, a je tudíž jak ze strany nemocného, tak personálu málo času na zodpovědné rozhodnutí. S tím souvisí i skutečnost, že tyto skupiny nemocných nejsou systematicky připravovány na vstup do PDL (očkování, AVF a zlepšení jejich kardiovaskulárního stavu) a případné zahájení dialyzační léčby pak může být komplikováno řadou nežádoucích reakcí (problémy se založením a rozvinutím AVF, komplikované zavedení centrálního žilního katétru, akcentace ischemických příhod během dialyzační procedury atd.).

Problematika zařazování starších nemocných do PDL je velmi aktuální a velmi široká. Berger a spol. se ve svém přehledovém článku z poslední doby snaží analyzovat klíčové problémy u seniorů vstupujících do dialyzačního léčení (Berger, 2012). Kromě obecných interně-medických problémů ovlivňuje celkový stav a přežívání seniorů i jejich psychická kondice. Jako „frailty“ (chatrnost zdraví, slabost) je u seniorů chápáno snížení jejich rezerv (projevující se vyšším sklonem k pádům, omezením pohyblivosti, vyšší frekvencí hospitalizací), což zvyšuje jejich morbiditu i mortalitu. Nemocní s pokročilými stadii CKD mají až šestkrát vyšší „frailty“ a dvakrát častější poruchu kognitivních funkcí než nemocní stejného věku bez CKD. Mezi rizikové faktory, které ovlivňují šestiměsíční mortalitu u seniorů vstupujících do PDL, patří: imobilita, nízké BMI (< 18,5 kg/m²), onemocnění periferního cévního systému, chronické srdeční selhání stadia III a IV, diabetes mellitus, arytmie a choroby spojené s poruchou chování. Všechny tyto rizikové faktory bychom měli vzít v úvahu při rozhodování o tom, zda a kdy nemocného seniora zařadit do PDL.

Literatura

- Berger JR, Hedayati SS. Renal replacement therapy in the elderly population. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1039–1046.
- Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. Ann Intern Med 2007;146:177–183.
- Tamura MK, Winkelmayer WC. Treated and untreated kidney failure in older adults. What's the right balance? JAMA 2012;307:2545–2546.
- United States Renal Data System. USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, 2003.

Je rozdíl mezi skupinami antihypertenziv v ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s CKD? Sekundární analýza studie ALLHAT

Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB, Whelton PK, Wright JT Jr, Barzilay JL, Brown CD, Colon PJ Sr, Fine LJ, Grimm RH Jr, Gupta AK, Baimbridge C, Haywood LJ, Henriquez MA, Ilamayi E, Oparil S, Preston R; for the ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:989–1002.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je závažným projevem cílového orgánového poškození v rámci arteriální hypertenze (AH). Klinické i ekonomické dopady CKD stoupají souběžně s progresí CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL) a vývojem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Pro prevenci progresu CKD je důležitá léčba AH, která by měla u proteinurických pacientů preferenčně obsahovat látky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron (Parving, 1996; Lewis, 1993). Údaje o dlouhodobých účincích této léčby na vývoj CHSL jsou však omezené a rovněž chybějí doklady o tom, zda je některá skupina antihypertenzních látek významně účinnější při snížení kardiovaskulárního rizika (Berl, 2003; Norris, 2006). Studie ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která porovnávala incidenci hlavních projevů koronárního onemocnění u vysoce rizikových pacientů léčených kalciovým blokátorem, inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitorem ACE) či alfa-blokátorem proti léčbě diuretikem podávaných jako léky první linie. Ve studii ALLHAT se neprokázala vyšší účinnost novějších antihypertenzních látek proti léčbě diuretiky v prevenci CHSL či KVO, ať již vztaženo na celý soubor či po stratifikaci vztažené na hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace (eGF). Je však třeba dodat, že po ukončení studie ALLHAT byla hodnota eGF u pacientů léčených amlodipinem vyšší než u pacientů léčených chlorthalidonem. Zda byl tento rozdíl podmíněn hemodynamickým působením amlodipinu, či představoval skutečný renoprotektivní účinek amlodipinu, není jasné. Prodloužené sledování pacientů ze studie ALLHAT představuje příležitost jednak pro posouzení dlouhodobé prognózy renálního a kardiovaskulárního rizika u starších vysokorizikových pacientů s AH při stratifikaci na vstupní hodnoty eGF a dále pro vyhodnocení účinnosti pětileté léčby amlodipinem či lisinopilem v porovnání s chlorthalidonem z hlediska ovlivnění průběhu CKD a KVO. Pracovní hypotéza byla formulována ve prospěch rychlejší progresu CKD a výraznějšího vývoje KVO u pacientů s CKD a dále s předpokladem, že pětiletá léčba amlodipinem či lisinopilem v první linii léčby nepovede k vyššímu stupni ochrany renálních funkcí a vývoje KVO než chlorthalidon.

Uspořádání studie, základní charakteristiky a hlavní výsledky klinické studie ALLHAT byly již publikovány v roce 2002 (Allhat Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002). Po ukončení klinické studie v roce 2002 byl v roce 2006 uskutečněn sběr dat z dostupných zdravotnických databází týkajících se dlouhodobých dopadů antihypertenzní léčby na mortalitu a morbiditu, který je obsahem této práce. Do studie byli zařazeni muži a ženy ≥ 55 let s AH a nejméně jed-

ním přidatným rizikovým faktorem KVO. Mezi hlavní vyřazovací kritéria patřily: symptomatologie srdečního selhání, ejekční frakce $< 0,35$ a sérová koncentrace kreatininu $> 176,8 \mu\text{mol/l}$. Pacienti ($n = 31\,350$) byli v první linii léčby randomizováni do skupiny s chlorthalidonem, amlodipinem či lisinopilem. Čtvrté rameno studie (léčba doxazocinem) bylo ukončeno předčasně v průběhu studie. Cílem studie bylo dosažení hodnot arteriálního krevního tlaku $< 140/90$ mm Hg, předpokládaná doba sledování 4–8 let. Funkce ledvin byla hodnocena na podkladě eGF (rovnice MDRD a rovnice CKD-EPI), pacienti byli po stránce renální stratifikováni do tří skupin: skupina s eGF normální až zvýšenou ($\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), skupina s mírnou redukcí eGF ($60\text{--}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a skupina se střední a závažnou redukcí eGF ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Jako primární cílový ukazatel byla stanovena kardiovaskulární mortalita, sekundárními cílovými ukazateli byly celková mortalita, kardiovaskulární onemocnění, onemocnění koronárních tepen, srdeční selhání či chronické selhání ledvin.

Po průměrné době sledování 8,8 let byla celková mortalita významně vyšší u pacientů se středně až velmi závažným poklesem eGF v porovnání s pacienty s normální či lehce sníženou eGF ($p < 0,001$). U pacientů s eGF $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebyl prokázán rozdíl v kardiovaskulární mortalitě a druhotných cílových ukazatelích studie při porovnání skupiny léčené chlorthalidonem oproti skupině léčené amlodipinem či skupině léčené lisinopilem. U starších pacientů s AH je CKD spojeno s vysokým rizikem kardiovaskulární morbidit a mortality. Dlouhodobé (téměř devítileté) pozorování neprokázalo významné rozdíly mezi testovanými skupinami látek (chlorthalidon, amlodipin, lisinopril) použitých pro léčbu AH v prevenci KVO příhod, mortality či CHSL u pacientů s různými stupni renálních funkcí. Vzhledem k tomu, že údaje o proteinurii byly nedostupné, nelze tyto výsledky interpolovat na pacienty s CKD, kteří mají současně proteinurii.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Velikost souboru, zahrnujícího pacienty s normální i sníženou funkcí ledvin, vysoký počet vyhodnocených parametrů z oblasti KVO i CKD a relativně dlouhá doba pozorování jsou hlavními přednostmi, které ze studie ALLHAT vytvářejí cennou kohortu hypertenzních pacientů. Komentovaná práce je pokračováním několika předchozích zpráv, které byly vydány po řádném ukončení studie ALLHAT, a prodlužuje tak dobu pozorování na současných necelých devět let. Je třeba zdůraznit, že četná současně platná doporučení pro léčbu AH byla stanovena právě na podkladě výsledků studie ALLHAT (Whaley-Connell, 2012). Současný postoj k léčbě AH u pacientů s CKD, promítající se do doporučení k preferenčnímu léčebnému užití diuretik a léků ovlivňujících systém renin-angiotensin-aldosteron, je v souladu s výsledky studie ALLHAT. Diskuse na téma optimální antihypertenzní léčby s cílem snížit renální a KVO riziko je velmi intenzivní a soustřeďuje se především na dva tematické okruhy: na stanovení optimální hodnoty cílového krevního tlaku a na volbu nejvhodnější antihypertenzní látky či látek. Přinést odpovědi na tyto otázky se pokusili autoři mnoha klinických studií – v minulosti především studií HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) a IDNT (Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial). Nověji se otázkou optimálního cílového

tlaku zabývala studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a otázkou nejvhodnějšího typu antihypertenzní látky studie AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) (Cushman, 2010; Norris, 2006). Výsledky jednotlivých studií nedávají vždy konzistentní obraz, resp. mohou být v určitém vzájemném rozporu, a proto je třeba při jejich interpretaci dbát na konkrétní zadání studie a kritické vyhodnocení výsledků. Při analýze studie ALLHAT z hlediska pozorovaného dlouhodobého účinku lisinoprilu je například nutné zdůraznit, že do studie nebyli a priori zařazováni pacienti již léčení inhibitory ACE (např. pacienti s diabetes mellitus a proteinurií). Navíc, jak již bylo výše uvedeno, nebyly během další fáze sledování k dispozici údaje o proteinurii. Z těchto důvodů lze pochopit, že ve studii ALLHAT nebylo možno postihnout a prokázat zvýšený prospěch z léčby inhibitory ACE u pacientů s CKD a proteinurií. Výpovědní hodnotu studie může významně omezovat skutečnost, že sběr dat v dalším období po ukončení samotné studie ALLHAT byl prováděn pasivně, tj. na podkladě dostupných zdravotnických registrů, databází apod., nikoli aktivním vyhledáváním a kontaktem s pacienty (jako např. ve studii AASK). Velmi důležité také je uvědomit si, že po ukončení standardní části studie ALLHAT nejenže nebyla v dalším období aktivně upravována či měněna skladba užívaných antihypertenziv, ale nebylo možno získat ani přehled o antihypertenzní medikaci. Při dlouhodobém hodnocení studie ALLHAT je proto nutné zdůraznit, že dlouhodobé výstupy ze studie ALLHAT odrážejí jednak efekt vstupního pětiletého období, kdy byly voleny a randomizovány jednotlivé antihypertenzní látky v první linii léčby, ale také období následujícího (po uzavření studie), během něhož již nebyla antihypertenzní léčba dokumentována či monitorována. Tyto určité nedostatky či omezení nemění nic na skutečnosti, že s přibývajícím odstupem od aktivní fáze studie ALLHAT se potvrzuje hlavní závěr studie ALLHAT, tj. že u vysokorizikových pacientů s AH a CKD výrazně stoupá KVO a dále, že novější látky typu inhibitorů ACE či blokátorů kalciových kanálů poskytují srovnatelnou, nikoli však vyšší míru ochrany před vývojem KVO rizika jako konvenční léčba diuretiky.

Literatura

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542–549.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.

Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739–751.

Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:1778–1782.

Whaley-Connell A, Sowers JR. Initial choice of antihypertensive on long-term cardiovascular outcomes in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:884–886.

Vliv atorvastatinu na NGAL a cystatin C při chronickém onemocnění ledvin: post hoc analýza studie LORD

Fassett RG, Robertson IK, Ball B, et al. Effect of atorvastatin on NGAL and cystatin C in chronic kidney disease: a post hoc analysis of the LORD trial. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27:182–189.

Dle experimentálních studií mohou statiny zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin (CKD). Dosavadní studie jsou však převážně malé a krátkodobé. Recentní metaanalýzy klinických dat, které nezahrnovaly kardiovaskulární riziko, jednoznačný účinek statinů v protekci renální funkce neprokázaly.

Reanalýza studie LORD sledovala účinek atorvastatinu na funkci ledvin u pacientů s již přítomným CKD. Prokázala v této léčené skupině zpomalení progresu kalkulované dle MDRD o 29 % ve srovnání se skupinou pacientů s placebem. V analýze byly hodnoceny markery poškození funkce ledvin: neutrofilní gelatinázou asociovaný lipokalin (NGAL) a cystatin C u nemocných se současným postižením kardiovaskulárním (CVD a CKD). NGAL je proteáza-rezistentní polypeptid, který je produkován epiteliálními buňkami zejména distálních tubulů nefronu a sekretován do moči nebo se dostává zpět do plazmy. Je volně filtrovatelný. K jeho zpětné resorpci dochází v proximálních tubulech (prostřednictvím tzv. endocytotických megalinových receptorů), nebo je nakonec vyloučen močí.

NGAL s molekulovou hmotností 25 kDa se uvolňuje při poškození tubulárních buněk. Je třeba si uvědomit, že ačkoli je NGAL fyziologicky exprimován ve velmi nízkých koncentracích řadou lidských tkání (vedle ledvin jsou to např. plíce, tkáň gastrointestinálního traktu aj.), vysokých koncentrací dosahuje tento marker v moči právě poté, co je ledvinový epitel postižen ischemicko-reperfučními, nefrotoxickými nebo i jinými změnami. Jak sérový, tak močový NGAL se používají jako časné biomarkery akutního poškození ledvin (AKI). Bylo však prokázáno zvýšení i u nemocných s CKD. Sérová koncentrace NGAL se zvyšuje u nemocných ve stadiu CKD 2–4 a může sloužit jako prediktor průběhu chronického onemocnění i úspěchů léčby. Byla prokázána významná korelace mezi tímto parametrem a eGF, stejně jako mezi močovou koncentrací NGAL a stupněm proteinurie.

Cystatin C je senzitivní biomarker renální funkce především u lehkého a středně těžkého poškození ledvin. Jeho zvýšení je spojeno se zvýšenou celkovou mortalitou při kardiovaskulárních komplikacích včetně srdečního selhání. Cystatin C má malou molekulovou hmotnost (13 kDa), je filtrován v glomerulech a kompletně metabolizován po tubulární resorpci především v proximálním tubulu.

Do studie LORD bylo na základě screeningu zahrnuto 380 pacientů s CKD ze severní Tasmánie ve věku 18–80 let. Dle vylučovacích kritérií bylo použito výsledků 132 pacientů, z nichž 64 užívalo dlouhodobě 10 mg atorvastatinu a 68 pacientů z kontrolní skupiny užívalo placebo. Průměrná doba sledování činila 2,9 roku. Byli zahrnuti nemocní s širším spektrem základních diagnóz, z nichž diabetickou nefropatií mělo 10 % a různé typy glomerulonefritid 31 %. Obě skupiny se mezi sebou nelišily z hlediska léčby erythropoetinem, inhibitory ACE a sartany ani dalších antihypertenzních léků. Adherence k léčbě byla výborná, přesahující 94 %.

Primárním cílovým parametrem studie byl vztah mezi podáváním atorvastatinu a koncentracemi NGAL a cystatinu C s ohledem

na stádium CKD. Byla zjištěna negativní korelace mezi počáteční hodnotou NGAL a eGF. Dále byla zjištěna pozitivní korelace mezi vstupními hodnotami cystatinu C a eGF. Tento vztah přetrvával i během dlouhodobého sledování. Nebyla však prokázána korelace mezi změnou eGF a hodnotou NGAL a cystatinu C. Z hlediska sekundárních ukazatelů bylo zjištěno, že hodnota NGAL během studie signifikantně korelovala se stupněm změny proteinurie/24 h. Tento nálezn však nebyl potvrzen pro cystatin C, stejně jako v kontrolní skupině užívajících placebo.

Post hoc analýza studie tedy prokázala, že plazmatická koncentrace biomarkeru NGAL negativně korelovala s renální funkcí měřenou eGF při bazálnímu vyšetření, ale nepredikovala pokles eGF. U nemocných užívajících atorvastatin byl zaznamenán významný pokles plazmatického NGAL během trvání studie, zatímco u nemocných z kontrolní placebové skupiny bylo zjištěno zvýšení plazmatického NGAL a rozdíl byl signifikantní. Tyto změny nebyly potvrzeny u cystatinu C s výjimkou negativní korelace mezi cystatinem C a MDRD a eGF během kontrolního vyšetření. Byla prokázána pozitivní korelace mezi bazální hodnotou NGAL a proteinurií za 24 h u všech nemocných užívajících atorvastatin, ale ne u nemocných v kontrolním souboru užívajících placebo.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Nález autorů, že léčba atorvastatinem snižuje plazmatickou koncentraci NGAL v dlouhodobém sledování u nemocných s CKD, je unikátní. Ojedinelá studie dosud ukázala možný účinek statinu na plazmatický NGAL u nemocných s IgA nefropatií v krátkodobém sledování. Mechanismus vysvětlující ovlivnění plazmatického NGAL u nemocných s CKD, a tak potenciálně protektivní účinek na funkci ledvin, není dosud jasný. Je známo, že NGAL je exprimován jak v ledvinných tubulech, tak v cévní stěně v odpovědi na zánět. Nadprodukce NGAL může být ovlivněna tkáňovou infekcí adenovirem, který blokuje transkripční nukleární faktor κ B (NF κ B). Lze dovozovat, že redukce NGAL je sekundární k redukci NF κ B, nebo vice versa je důsledkem interakce mezi NF κ B a NGAL. Statiny mají pleiotropní účinek, který zahrnuje protizánětlivé a inaktivační působení na transkripční faktor NF κ B a aktivační protein 1. Navíc se ukázalo, že statiny mohou inhibovat lipopolysacharidy indukovanou aktivaci v lidských mesangiálních buňkách, neboli inhibice této metabolické cesty statiny může zahrnovat i redukci NGAL. Z tohoto hlediska se mesangiální buňky podobají buňkám hladkého svalstva cévní stěny, a statiny tak mohou ovlivnit popsanou roli NGAL při vaskulárních chorobách. Pokles plazmatické koncentrace NGAL po léčbě atorvastatinem může snížit progredující poškození ledvinového parenchymu. V souladu s tzv. „forest fire theory“ dle Moorihho je zvýšená koncentrace NGAL u nemocných s CKD důsledkem zvýšené produkce NGAL dosud vitálními, ale zánětlivě změněnými tubulárními buňkami. Neboli v případě CKD může zvýšená koncentrace NGAL odrážet aktivitu chronického onemocnění. Na druhé straně však může být zvýšená koncentrace NGAL pouze druhotným nespecifickým nálezem, podobně jako řada dalších procesů poškozené ledviny.

Limitem post hoc studie je, že autoři neměřili současně močovou koncentraci NGAL, což by mohlo danou hypotézu potvrdit. Uvedená studie má dle autorů své další limity, např. z celkového počtu původně zařazených nemocných do studie LORD mohlo být použito výsledků pouze 132 z nich (a intervenovaná skupina měla 64 nemocných).

Je významné, že přes délku sledování 2,9 roku zůstávala plazmatická koncentrace NGAL predikční pro hodnocení eGF. Nešlo z ní však jednoznačně odečíst stupeň progresu onemocnění ledvin.

Statiny představují nepochybně významně pozitivní faktor v léčbě nemocných s CKD i CVD a jejich pleiotropní účinek na ledvinné tubulointersticiu by mohl být pomocí NGAL monitorován. Naproti tomu cystatin C se neukázal jako jasně korelační faktor s výjimkou proteinurie za 24 hodin.

Literatura

- Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1381–1390.
- Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, et al. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2010;40:273–276.
- Fassett RG, Ball MJ, Robertson IK, et al. The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) Trial: a randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidney disease. *BMC Nephrol* 2008;9:4.
- Hojis R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1855–1862.

ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti proteináze 3 je geneticky odlišná od vaskulitidy s protilátkami proti myeloperoxidáze

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214–223.

ANCA-asociovaná vaskulitida (AAV) je společný název pro tři klinické syndromy: granulomatózu s polyangiitidou (GPA – dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eosinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA – dříve syndrom Churga a Straussové). Tyto tři klinické syndromy mají nejen podobný (částečně se překrývající) klinický obraz, ale vyznačují se také (u většiny pacientů) pozitivitou protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA), které mohou být dvojího typu: c-ANCA proti proteináze 3 a p-ANCA proti myeloperoxidáze.

Pozitivní protilátky proti proteináze 3 (PR3) má 66 % pacientů s GPA, 24 % pacientů má protilátky proti myeloperoxidáze (MPO) a asi 10 % pacientů je ANCA-negativních. Z pacientů s MPA má 58 % protilátky proti MPO, 26 % proti PR3 a zbytek pacientů je ANCA-negativních (Hagen et al., 1998).

Pro genetickou komponentu dispozice k AAV svědčí opakovaně popsáný výskyt několika nemocných v rodinách a již dříve popsáné asociace AAV s MHC komplexem, zejména lokusem HLA DPB1*0401 (Jagiello et al., 2005), a vzácnou Z (nebo nulovou) alelou genu SERPINA1, který kóduje α_1 -antitrypsin, inhibující mj. i proteinázu 3.

Detailní patogeneze obou onemocnění není jasná a dlouho se diskutuje, zda jde o spektrum klinických projevů v rámci jednoho onemocnění, nebo zda jde o dvě různá onemocnění. Evropské i americké randomizované klinické studie zařazovaly pacienty jak s GPA, tak i MPA, a vycházely tedy z konceptu, že AAV představuje patogeneticky jedno onemocnění. Pokud by patogeneze GPA a MPA byla odlišná, bylo by jistě správné vyvinout pro každou z těchto chorob samostatné terapeutické strategie.

Titry ANCA volně koreluje s aktivitou onemocnění, ale případná patogenetická role ANCA nebyla jednoznačně potvrzena.

V komentované studii byla provedena celogenomová asociační analýza (GWAS) u 1 233 britských pacientů s ANCA-asociovanou

vaskulitidou a u 5 884 kontrol a poté byla replikována u 1 454 „severoevropských“ pacientů a 1 666 kontrol. Celkem tedy bylo studováno 2 687 pacientů s AAV a 7 550 odpovídajících kontrol. V rámci replikační kohorty „severoevropských“ pacientů se na studii i publikaci podílelo i naše pracoviště (vyšetřeno bylo 154 českých pacientů).

Pro celou skupinu pacientů s AAV byla prokázána asociace s genem kódujícím HLA-DPB1 a genem SERPINA1 a genem PRTN3 kódujícím proteinázu 3.

Ve snaze zjistit, zda je genetická dispozice stejná pro všechny pacienty s AAV, či zda je dispozice odlišná pro jednotlivé podtypy onemocnění, byla analýza původní britské kohorty provedena samostatně pro GPA a MPA. Všechny tři polymorfismy v oblasti HLA komplexu asociované s AAV byly asociovány pouze s GPA a podobně tomu bylo i pro SERPINA1 a PRTN3. Žádný z uvedených polymorfismů nebyl asociován s MPA. Méně významnou asociaci s GPA vykazovaly ještě geny ARHGAP18 pro Rho GTP-ázu aktivující protein 18 a MOSPD2 pro „motile sperm domain-containing protein 2“, ale velikost skupiny pacientů s GPA neumožnila jednoznačně rozhodnout o jejich významnosti.

Předmětem další subanalýzy bylo srovnání pacientů s protilátkami anti-PR3 a anti-MPO, které ukázalo významné rozdíly v lokusech MHC, SERPINA1 a PRTN3, ve kterých bylo vždy možno prokázat asociaci pouze pro pacienty s anti-PR3 protilátkami. Asociace s těmito lokusy byla vždy silnější pro anti-PR3 typ AAV než pro GPA. Tento rozdíl byl nejvýraznější pro PRTN3. Pro pacienty s protilátkami anti-MPO byla zjištěna jediná asociace, a to s polymorfismem v lokusu HLA-DQ; tento lokus nebyl asociován ani s GPA, ani s MPA, ani s pozitivitou protilátek proti PR3. Genetické varianty se tak zdají být asociovány více se specifitou ANCA než s klinicky definovanými syndromy.

ANCA-asociovaná vaskulitida byla tedy asociována jednak s HLA-komplekem, jednak s geny mimo HLA-komplex a GPA a MPA byly geneticky odlišné. Asociace s typem autoprotilátek byla silnější než s příslušným klinickým syndromem. ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti proteináze 3 byla asociována s HLA-DP a genem pro α_1 -antitrypsin (SERPINA1) a genem pro proteinázu 3 (PRTN3). ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti myeloperoxidáze byla asociována jen s HLA-DQ.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie potvrdila, že genetická predispozice hraje roli v patogenezi AAV. Pokud byla AAV chápána jako jedno onemocnění, byl prokázán vztah k MHC a polymorfismu v lokusu SERPINA1. Nejsilnější asociace pro AAV byla s HLA-DP.

I když je v některých případech obtížné jednoznačně klinicky odlišit GPA a MPA, extrémní varianty se výrazně liší a prognóza pacientů s GPA a MPA je rovněž odlišná (Mukhtyar et al., 2008).

Komentovaná studie ukázala, že existují genetické rozdíly mezi GPA a MPA (jak v HLA systému, tak v lokusu SERPINA1), které ale mají především vztah ke specifitě ANCA, a nikoli ke klinickému typu onemocnění. Autoimunitní reakce proti PR3 má zřejmě v patogenezi anti-PR3 AAV základní význam a toto pozorování může mít význam nejen z hlediska odhadu prognózy onemocnění, ale i z hlediska optimalizace léčebných postupů (Stegeman et al., 2002).

Nález asociace anti-PR3 vaskulitidy s HLA systémem (imunologickou reaktivitou), PRTN3 (autoantigenem) a SERPINA1 (inhibitorem proteinázy 3) staví autoimunitní reakci proti proteináze 3 do centra patogeneze tohoto podtypu AAV.

Anti-PR3 AAV a anti-MPO AAV jsou zřejmě geneticky odlišné autoimunitní syndromy. Pro anti-MPO vaskulitidu byla zjištěna pouze asociace s HLA-DQ, absence asociace s dalšími lokusy může být způsobena nedostatečnou velikostí této podskupiny a další studie na větších skupinách pacientů jsou jistě namístě.

Absence vztahu mezi polymorfismy genu pro myeloperoxidázu a rizikem anti-MPO onemocnění je ve světle klinických podobností mezi anti-PR3 a anti-MPO onemocněním překvapivá. Oba antigeny lze prokázat v azurofilních granulích neutrofilních leukocytů, apoptotických neutrofilech a také v extracelulárních „pastech“ neutrofilů (neutrophil extracellular traps – Kessenbrock et al., 2009), které hrají důležitou roli u různých autoimunitních onemocnění.

Zajímavá je také absence asociace AAV s polymorfismy v genech PTPN22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22) nebo STAT (signal transducer and activator of transcription), které jsou často asociovány s jinými autoimunitními syndromy (Costapas et al., 2011; Cid, 2012). Genetická predispozice k AAV a její role v patogenezi AAV tedy může být od ostatních autoimunitních syndromů odlišná (Cho et al., 2011).

Výsledky komentované studie jsou důležité spíše pro pochopení patogeneze AAV než pro běžnou klinickou praxi. Přítomnost rizikových polymorfismů u postižených jedinců mírně zvyšuje riziko vzácného onemocnění nebo jeho podtypu. I u osob s rizikovým genotypem tedy zůstává riziko AAV či anti-PR3 AAV velmi nízké.

Další analýzy by se měly zaměřit na podrobnější mapování rizikových oblastí, analýzu zaměřenou specificky na mikroskopickou polyangiitidu a anti-MPO onemocnění (počty pacientů s těmito podtypy byly v publikované analýze malé), syndrom Churga Straussově, studium genetické predispozice k AAV u různých etnických skupin atd. Lepší pochopení patogeneze AAV by pak mohlo v dlouhodobějším časovém horizontu pomoci nalézt specifitější, účinnější a lépe tolerované léčebné postupy.

Literatura

- Cid MC. The search for genetic links in ANCA-associated vasculitis and its variants. *N Engl J Med* 2012;367:271–273.
- Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet* 2011;7:e1002254.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: ECC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998;53:743–753.
- Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med* 2011;363:1612–1623.
- Jagiello P, Gross WL, Epplen JT. Complex genetics of Wegener granulomatosis. *Autoimmun Rev* 2005;4:42–47.
- Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009;15:623–625.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004–1010.
- Stegeman CA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2077–2080.

Vliv enzymoterapie na pokles renální funkce u Fabryho choroby

Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042–1049.

Fabryho choroba je strádavé lysosomální onemocnění způsobené geneticky nedostatkem enzymu α -galaktosidázy A. Gen zodpovědný za toto onemocnění je umístěn na pohlavním chromosomu X, proto těžší průběh onemocnění bývá u mužů. Postižení ledvin je u pacientů s Fabryho chorobou velmi časté.

Průměrný věk, kdy se začne nefropatie projevovat, a to nejčastěji mikroalbuminurií a následně proteinurií s poklesem renálních funkcí, je 27 let. Průměrný věk, kdy pacienti dospějí do selhání ledvin, je 38 let (Ortiz et al., 2010). U neléčených pacientů byla proteinurie shledána hlavním rizikovým faktorem progresu renální insuficience.

Do výše zmíněné analýzy údajů od pacientů z Fabryho registru bylo zahrnuto 152 mužů a 62 žen, kteří byli léčeni minimálně dva roky agalsidázou β (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA) v doporučené dávce 1 mg/kg/2 týdny. Průměrný věk při zahájení enzymoterapie byl 38 let u mužů a 43 let u žen. U pacientů byla sledována sérová koncentrace kreatininu, glomerulární filtrace (eGF) a proteinurie (v g/g kreatininu).

Při hodnocení byli pacienti rozděleni do čtyř skupin dle rychlosti poklesu glomerulární filtrace (skupina 1 se stabilní funkcí ledvin: $-0,1$ ml/min/1,73 m², skupina 4 s nejrychlejší progresí renální insuficience: $-6,7$ ml/min/1,73 m²). V těchto krajních skupinách bylo 38 mužů ve skupině 1 a 37 mužů ve skupině 4. Pacienti ve skupině 1 s dobrou prognózou onemocnění měli průměrnou proteinurii 0,7 g/g, ve skupině s nejrychlejší progresí renální insuficience 1,7 g/g. Dále se tyto skupiny lišily vstupní eGF (99 vs. 72 ml/min/1,73 m²) a průměrným věkem, kdy byla léčba agalsidázou β zahájena (20 vs. 35 let). Při hodnocení celé skupiny mužů měli pacienti s proteinurií > 1 g/g kreatininu 4,5krát vyšší riziko rychlejší progresu renální insuficience i při podávání enzymoterapie než pacienti s proteinurií $< 0,3$ g/g kreatininu.

U všech pacientů byla provedena i mutační analýza DNA. Muži s nonsense mutacemi vedoucími ke vzniku kratšího proteinu tvořili 75 % pacientů ve skupině 3 a 4 a pouze 25 % pacientů ve skupině 1 a 2. Naopak muži s missense mutacemi (vedoucími jen k záměně aminokyseliny) tvořili 62 % pacientů skupiny 1 a 2.

Co se týče žen – přenašeček Fabryho nemoci – byly počty po rozdělení do skupin dle poklesu eGF malé (okolo 15). U žen s rychlou progresí renální insuficience byla významně vyšší proteinurie. Při hodnocení celé skupiny měly ženy s proteinurií > 1 g/g 12krát vyšší riziko progresu renální insuficience než pacientky s proteinurií $< 0,3$ g/g kreatininu. V této skupině pacientů pouze 46 % mužů a 61 % žen bylo současně léčeno inhibitory ACE nebo blokátory AT₁ receptorů pro angiotensin II.

Z této studie je jednoznačně patrné, že účinnost podávané enzymoterapie ovlivňují některé faktory už před léčbou. Střední proteinurie, horší renální funkce a pozdní zahájení enzymoterapie jsou spojeny s rychlejší progresí renální insuficience i při enzymové terapii. Střední proteinurie byla zjištěna jako negativní prediktivní faktor terapeutické odpovědi i u žen s Fabryho chorobou.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Fabryho choroba vede k chronickému onemocnění ledvin, které může být nyní cíleně léčeno podáváním enzymoterapie. Léčba zmírňuje subjektivní projevy onemocnění (jako jsou především neuropatické bolesti), ale snižuje i kardiovaskulární mortalitu a četnost cerebrovaskulárních příhod.

Do enzymoterapie byly od počátku vkládány velké naděje stran stabilizace renální funkce. Již z prvních studií se zjistilo, že enzymoterapie vede ke stabilizaci renální funkce pouze u pacientů s mírným renálním postižením. U pacientů s proteinurií > 1 g/24 h a eGF < 60 ml/min/1,73 m² již enzymová terapie neovlivnila progresi renální insuficience (Germain et al., 2007). V jedné z posledních studií s 208 pacienty léčenými minimálně

pět let agalsidázou α (Replagal, Shire Human Genetics Therapies, Dublin, Ireland) došlo ke stabilizaci renální funkce pouze u žen ($-0,7$ ml/min/1,73 m²). U mužů s Fabryho chorobou došlo ke zpomalení progresu renální insuficience ($-2,2$ ml/min/1,73 m²). Jednoznačně negativním prediktorem terapeutické odpovědi byla proteinurie > 1 g/24 h (Feriozzi et al., 2012).

Nedostatky této studie plynou z retrospektivní analýzy dat. Mnoho pacientů nemělo pravidelně stanovenou eGF ani proteinurii, takže nemohli být do analýzy zahrnuti. Je možné, že byli analyzováni především pacienti s těžším průběhem onemocnění, u nichž byly eGF a proteinurie pravidelně vyšetřovány. Dále nebyla přítomna kontrolní skupina pacientů s Fabryho chorobou, která enzymoterapii nedostávala (dnes již takovou skupinu prakticky nelze najít).

S registru vyplývá, že inhibitory ACE/AT₁ blokátory je léčeno pouze 50–60 % pacientů. S nedostatečným podáváním těchto léčiv se u pacientů s Fabryho chorobou setkáváme často. Lékaři s jejich nasazením u pacientů s Fabryho chorobou a normálním nebo nižším krevním tlakem často váhají. Neustále však přibývá důkazů, že podávání inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů u pacientů s Fabryho chorobou snižuje proteinurii, a tím zlepšuje renální prognózu těchto pacientů i přes počáteční častou hypotenzi. Zatím proběhla malá prospektivní studie u 11 pacientů, kteří dostávali jak agalsidázu β , tak inhibitor ACE/AT₁ blokátor. Po 30 měsících byla proteinurie významně redukována a nedošlo k žádné vážné komplikaci z počáteční hypotenze (Tahir et al., 2007).

Závěrem lze shrnout, že enzymoterapie u pacientů s Fabryho chorobou by měla být zahájena co nejdříve. Nyní je možné terapii zahájit až poté, co se objeví první příznaky orgánového postižení. U pacientů s Fabryho chorobou nelze rovněž opomíjet podávání inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů. Jejich podávání vede k poklesu proteinurie a tím ke zlepšení renální prognózy při současné enzymoterapii. Inhibitory ACE/AT₁ blokátory by měly být podávány všem pacientům s proteinurií i při hypotenzii. V budoucnu se pravděpodobně budou podávat již pacientům se zjištěnou mikroalbuminurií. Nejdůležitější je proto včasná diagnostika Fabryho choroby. Z nefrologického hlediska je nutné včasné a pravidelné vyšetřování renální funkce a proteinurie/mikroalbuminurie. Proteinurie je jednoznačně negativní prediktivní faktor jak průběhu Fabryho choroby, tak odpovědi na enzymoterapii.

Literatura

Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, et al. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:60–69.

Germain D, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:1547–1557.

Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. Nephrol Dial Transplant 2010;25:769–775.

Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained in proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. J Am Soc Nephrol 2007;18:2609–2617.

Sekundární prevence kožních karcinomů sirolimem

Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, Broeders N, del Marmol V, Chatelet V, Domp Martin A, Kessler M, Serra AL, Hofbauer GF, Pouteil-Noble C, Campistol JM, Kanitakis J, Roux AS, Decullier E, Dantal J; TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. N Engl J Med 2012;367:329–339.

Karcinomy kůže postihují více než polovinu nemocných po transplantacích orgánů v dlouhodobém sledování. Bylo

prokázáno, že během tří let po výskytu kožních spinocelulárních karcinomů tyto recidivují u 60–80 % nemocných po transplantaci ledviny. Vysoký výskyt kožních nádorů je způsoben imunosupresí, a proto redukce nebo změna imunosupresivní léčby může výskyt těchto nádorů snížit. Inhibitory kalcineurinu (CNI), cyklosporin A a tacrolimus, mohou zvýšit tvorbu nádorů nezávisle na stavu imunity, kdežto inhibitory mTOR, sirolimus a everolimus, mají protinádorové účinky. Několik studií prokázalo nižší výskyt kožních nádorů u nemocných léčených sirolimem, pokud byl sirolimus podáván místo CNI od počátku, anebo po verzi. Cílem této studie bylo zjistit účinnost sirolimu v sekundární prevenci kožních nádorů u velké kohorty nemocných po transplantaci ledviny užívajících CNI.

Studie se účastnili nemocní s výskytem alespoň jednoho spinocelulárního karcinomu kůže, prekancerózy nebyly zahrnuty. Nemocní neprodělali v posledním půl roce rejekci, měli eGF > 30 ml/min a proteinurii < 1 g/den. Tato studie spojila data ze dvou studií třetí fáze klinického zkoušení (TOMORAPA-1, TOMORAPA-N), které byly registrovány v roce 2004. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď ke změně z CNI na sirolimus, nebo k pokračování v terapii s CNI. Změna medikace byla provedena podle lokálních zvyklostí buď rychle (do sedmi dní), nebo pomalu (v intervalu delším než týden). Nemocní byli sledováni ve studii dermatology a nefrology na začátku studie a každé tři měsíce celkem dva roky. Primárním cílovým ukazatelem studie byl interval přežití bez nového kožního spinocelulárního karcinomu během sledování. Sekundárními sledovanými ukazateli byly doba do vzniku nového karcinomu, výskyt ostatních tumorů a funkce štěpu. Tato studie byla podpořena výzkumným grantem výrobce.

Do studie bylo v letech 2004–2009 zahrnuto celkem 129 nemocných, 120 nemocných bylo zahrnuto do primární analýzy. Tito nemocní měli celkem 290 kožních spinocelulárních karcinomů, polovina z nich měla jen jednu lézi. U 68 % nemocných byly přítomny další kožní nádory, 84 nemocných bylo léčeno cyklosporinem A (průměrná koncentrace 90 ng/ml) a ostatní tacrolimem (průměrná koncentrace 6,9 ng/ml).

Přežití bez spinocelulárního karcinomu bylo signifikantně delší u nemocných léčených sirolimem, riziko vzniku nového karcinomu bylo 0,37. Tato výhoda byla pozorována u nemocných s jednou lézí oproti nemocným s více ložisky. Celkem se nové karcinomy vyvinuly u 14 nemocných ve skupině se sirolimem (22 %) a u 22 nemocných ve skupině s CNI (39 %). Medián vzniku nového karcinomu byl 15 měsíců vs. 6 měsíců. Z 86 nemocných, kteří dokončili celé dva roky sledování, se spinocelulární karcinom vyvinul u 20 nemocných ve skupině se sirolimem a u 31 nemocných s CNI ($p = 0,048$). V každé ze skupin se objevily tři tumory jiné etiologie než kožní. Nikdo z nemocných ve studii neprodělal akutní rejekci. Téměř všichni nemocní léčení sirolimem zaznamenali některý z nežádoucích účinků, většina z nich se vyskytla během prvních šesti měsíců. Nežádoucí účinky vedly k přerušení podávání sirolimu u 15 nemocných po 2,5 měsících (medián). U těchto nemocných bylo většinou nasazení sirolimu rychlé (během týdne). Osm nemocných ve skupině s CNI bylo převedeno na sirolimus poté, co se u nich vyskytly další nádory. Závažných nežádoucích účinků bylo popsáno 60 u nemocných se sirolimem a 14 u nemocných s CNI.

Tato studie prokázala, že u nemocných s anamnézou spinocelulárního karcinomu kůže je verze imunosupresivní terapie na sirolimus spojena s nižším následným výskytem těchto nádorů. Data ukázala, že čím dříve po výskytu spinocelulárního karcinomu je verze provedena, tím je účinnost léčby větší.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Výskyt nádorů po transplantaci ledviny je velkým strašákem pacientů i jejich lékařů. Nemocní léčení dialýzou mají riziko vzniku nádoru zhruba dvojnásobné oproti běžné populaci. Toto riziko se dále zvětšuje po transplantaci ledviny (3,9krát vyšší než běžná populace) (Stengel, 2010). Záleží ale na druhu nádoru, pro některé tumory je riziko daleko vyšší. Podobně jako v běžné populaci jsou po transplantaci ledviny nejčastější právě kožní nádory. Ty se vyskytují v mnoha podobách s různým potenciálem malignity. Spinocelulární (skvamocelulární) karcinom kůže představuje nejčastější maligní onemocnění kůže u nemocných po transplantacích. I když je jejich diagnostika relativně snadná, protože se vyskytují především na osluněné části pokožky, přicházejí nemocní k dermatologovi často relativně pozdě. Metastazující spinocelulární karcinom přitom může mít fatální následky. Správná prevence a léčba kožních nádorů je tak zcela zásadní pro dlouhodobý úspěch transplantací. Kromě edukace o rizicích nadměrného slunění, o používání ochranných krémů s vysokým faktorem a zakrývání kůže v letních dnech je důležité rovněž včas diagnostikovat kožní nádory. Proto by mělo být normou, že jsou všichni nemocní pravidelně dermatologem vyšetřováni a sledováni. V ideálním případě přímo v transplantčním centru anebo alespoň v místě bydliště. Léčba spinocelulárního karcinomu kůže je především chirurgická s následnou radioterapií, existují však i topické a systémové léky (Ritchie et al., 2012). Další možností, jak snížit riziko recidivy nebo dalšího výskytu kožního spinocelulárního karcinomu, je snížení celkové imunosuprese redukcí dávek, eliminací některých léčiv, anebo změnou léčby na inhibitory mTOR, sirolimus a everolimus.

Toto byl i cíl komentovaného článku, který si autoři dali; jednoznačně prokázali, že sirolimus je v sekundární prevenci spinocelulárního karcinomu kůže úspěšný. Na rozdíl od ostatních studií (Alberú et al., 2011) ale autoři neprokázali rozdíl ve výskytu jiných nádorů. K tomu ale nebyla studie navržena a neobsahovala dostatečný počet nemocných. Podobně jako v dalších studiích, kde byli nemocní převáděni z inhibitorů kalcineurinu na inhibitory mTOR, zde autoři nepřeváděli nemocné se špatnou funkcí štěpu ($eGF < 0,5$ ml/s), proteinurií > 1 g/den a s čerstvou anamnézou rejekce. U těchto nemocných je asi jediným řešením kromě adekvátní terapie nádoru snížení dávek podávaných imunosupresiv, především CNI a ev. zvýšení dávek MMF, i když toto je pouze názor autora, který nemá oporu v literatuře.

Za zmínku stojí rovněž vysoký výskyt nežádoucích účinků sirolimu. Převážná část z nich je většinou dobře léčitelná anebo reaguje na snížení dávky sirolimu/everolimu, jak víme z klinické praxe a jak je ostatně ukázáno i v komentovaném článku. Stále tak platí, že podávání inhibitorů mTOR je vyhazeno lékařům s větší klinickou zkušeností a především se znalostí léčby s těmito přípravky. V jejich rukou je šance na úspěch této léčby daleko vyšší. Protože je nyní jednoznačně dokázáno, že sirolimus (everolimus) je účinný v sekundární prevenci spinocelulárního karcinomu kůže u nemocných po transplantaci ledviny, měl by se tento postup stát u výše definované skupiny nemocných nyní rutinou.

Literatura

Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011;92:303–310.
Ritchie SA, Patel MJ, Miller SJ. Therapeutic options to decrease actinic keratosis and squamous cell carcinoma incidence and progression in solid organ transplant recipients.

Kvalitní spánek a zejména léčba bolesti jsou klíčové komponenty kvality péče o hemodialyzované pacienty

Harris TJ, Nazir R, Khetpal R, et al. Pain, sleep disturbances and survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:758–765.

Jen nečetné studie se podrobněji zabývají vnímáním bolesti u dialyzovaných pacientů a téměř nic není známo o důsledcích bolesti u těchto pacientů. Stejně tak jen málo prací studuje spánek a jeho porušenou kvalitu. Přitom bylo uveřejněno, že nejméně jedna pětina dialyzovaných pacientů vnímá bolest jako závažnou komplikaci svého života (Kimmel, 2003). Jiná studie uvádí výskyt bolesti dokonce u 50 % hemodialyzovaných pacientů, přitom polovina z těchto pacientů vnímá svou bolest jako závažnou (Davison, 2003).

Autoři komentované práce si položili otázku, zda porucha spánku či zvýšené vnímání bolesti může ovlivňovat nejen kvalitu života dialyzovaných pacientů, ale i jejich prognózu.

Prospektivně sledovaný soubor představuje celkem 127 hemodialyzovaných pacientů (77 mužů) ze dvou hemodialyzačních center (90 % Afroameričanů, 10 % HIV pozitivních, 48 % diabetiků) v USA (stát Washington). Průměrný věk byl 57,3 let (SD 13,8 let), průměrná délka dialyzačního léčení byla 39,9 měsíce (SD 40,9 měsíce). Vzhledem k tomu, že hemodialyzační procedura sama o sobě může být spojena s určitou bolestí (vpich do cévního přístupu), bylo sledováno odděleně vnímání bolesti v den dialýzy a ve dny mimo dialýzu.

Byly zkoumány dva klinické aspekty – bolest a spánek (v subjektivním vnímání), spolu s podrobnějším vyhodnocením kvality života (QOL – quality of life). Za tímto účelem byly použity validizované dotazníkové metody (například Beck Depression Inventory – validizovaná metoda orientačního rozlišení deprese), Karnofského škála (viz připojená tabulka), dotazník na zjištění bolesti (Pittsburgh Sleep Questionnaire) a dotazník na zjištění bolesti (McGill Pain Questionnaire), spolu s dotazníky určenými k vyhodnocení kvality života (nejznámější je SF-36, autoři ale použili komplexnější a sofistikovanější testy). Blížší informace o použitých dotazníkových nástrojích i odkazy na jejich primární zdroje jsou uvedeny v komentované publikaci. Vesměs jde o testy, které jsou nejen pevně definované (nikoli sestavené autory práce), ale i validizované, a to i pro populaci dialyzovaných osob. Výšetření provedla profesionálně vyškolená osoba na počátku studie, poté následovalo observační období (přibližně tříleté).

Přežívání pacientů bylo hodnoceno Kaplanovými-Mayerovými křivkami. Srovnávány byly podskupiny pacientů udávajících či neudávajících poruchu spánku, v grafech je uvedena délka sledování odpovídající více než třem letům prospektivního sledování. V případě poruch spánku nebyl mezi podskupinami zjištěn statisticky signifikantní rozdíl (byl však zjištěn rozdíl v ukazatelích kvality života i deprese). Závažnější důsledky však měla pacienty vnímaná bolest. I když přibližně dvě třetiny pacientů neudávaly výraznou bolest (tj. bolest nebyla univerzální obtíž), u ostatních měla často velkou intenzitu. Intenzita bolesti ani kvalita spánku nebyly v žádném vztahu se spokojeností pacientů s kvalitou péče ošetřujícího

Karnofského škála

Kategorie A: Po většinu času je pacient schopen vykonávat normální fyzickou aktivitu. Nepotřebuje žádnou zvláštní péči.

Index 100 = normální, bez potíží, bez známek nemoci

90 = schopen vykonávat běžné činnosti; menší známky nebo symptomy nemoci

80 = s jistým úsilím schopen vykonávat běžné činnosti, má určité známky nebo symptomy nemoci

Kategorie B: Neschopen vykonávat zaměstnání, schopen žít doma.

Soběstačný ve většině osobních potřeb. Potřebuje různý stupeň pomoci.

Index 70 = postará se o sebe, ale není schopen vykonávat běžné činnosti a chodit do práce

60 = potřebuje příležitostnou pomoc od druhých, ale je soběstačný ve většině potřeb

50 = potřebuje značnou pomoc od druhých a častou lékařskou péči

Kategorie C: Neschopen postarat se o sebe, potřebuje jak ústavní, tak

nemocniční péči, choroba může rychle progredovat

Index 40 = nemohoucí, potřebuje zvláštní péči a pomoc

30 = značně nemohoucí, hospitalizace je indikovaná, ale smrt nehrozí

20 = velmi vážný stav, hospitalizace je nezbytná, aktivní podpůrná léčba je nutná

10 = umírající

0 = mrtvý

(Upraveno podle: Znojová, 2000)

Karnofského škála posuzuje fyzickou a mentální kapacitu pacienta tím nejjednodušším způsobem. Je kvantifikována na stupnici od 0 do 100. Hodnocení nula je totožné s úmrtím, hodnocení 100 je maximální a znamená plnou funkční a mentální kapacitu odpovídající zcela zdravému člověku. Skóre < 70 znamená potřebu přinejmenším částečné asistence druhé osoby. Jakýkoli pokles na škále znamená, že probíhá či proběhla komplikace a je vhodné pátrat nejen po její příčině, ale i doprovodných subjektivních symptomech (poznámka – průměrná hodnota bodů na Karnofského škále ve sledovaném souboru komentované práce byla 75).

personálu či s vybranými laboratorními ukazateli (hemoglobin, albumin) či s adekvátností hemodialyzační procedury. Vyšší intenzitu bolesti udávali ti pacienti, kteří měli pozitivní test detekce deprese. Mimochodem, autoři překvapivě zjistili, že v mimodialyzační dny udávají pacienti intenzivnější bolest. Přitom během hemodialýzy udávala bolest jedna třetina pacientů (ale tato bolest se nevztahovala k vpichům dialyzační jehly). Medián intenzity bolesti v den mimo dialýzu byl sice nula (tj. nejméně polovina pacientů neudávala bolest), ale průměrná intenzita byla 3,1 (ve škále od 0 do 10) a směrodatná odchylka byla 3,8 (což ukazuje velký rozptyl hodnot, tj. určitá část pacientů měla bolest velmi intenzivní). Bolest průměrně trvala 50 minut, ale i mnohem déle, jak ukazuje velký rozptyl hodnot (směrodatná odchylka 220 min). Nízké Karnofského skóre bylo spojeno se silnější a častěji se vyskytující bolestí.

Přežívání pacientů, kteří uváděli, že trpí bolestí v mimodialyzační dny, byla statisticky významně horší ($p = 0,047$ pro frekvenci bolesti a $p = 0,042$ pro intenzitu bolesti). To je nejdůležitější nález autorů.

Zjištění, že prognóza dialyzovaných pacientů je ovlivněna vnímáním bolesti, je nové (dosud v literatuře takovýto údaj nebyl uveden). Není však nové v běžné populaci. Bolest může být známkou nediagnostikované (dosud nepoznané) nemoci či asociovaná s psychickými problémy a stresem, obojí pak může přispět k horší prognóze (Unruh, 2012). U dialyzovaných pacientů podle některých zpráv mohou mít ve vnímání bolesti roli i prozánětlivé cytokiny (Cukor, 2007).

Jak autoři uvádějí v posledním odstavci své práce, v denní praxi je zjišťování symptomů u dialyzovaných pacientů podceňováno a léčba bolesti je (často) neodpovídající a nevyhovující (Claxton, 2010).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kvalita dialyzačního léčení je v současné době posuzována zejména z hlediska účinnosti jednotlivé hemodialyzační (eliminační) procedury a je zvykem tuto eliminaci indexovat do parametru

Kt/V. K tomu přibýly i další laboratorní veličiny, odvozené buď od prokázané, či předpokládané prognostické výhody určitých cílových rozmezí (hemoglobin, sérová koncentrace fosforu). Tyto ukazatele sice zřejmě ukazují kvalitu péče, avšak nikoli kvalitu výsledku, tj. kvalitu života dialyzovaných pacientů a jejich dlouhodobý osud.

Pro co nejlepší prognózu hemodialyzovaných (HD) pacientů samotná číselná kritéria nestačí. Řada komplikací a okolností, které těmto pacientům znesnadňují a dokonce i zkracují život, nespočívá v laboratorně změřené veličině, ale v tom, co celkově můžeme (byť málo výstižně) nazvat klinickým stavem. Klinický stav dialyzovaných pacientů všichni zkušení dialyzační lékaři umějí dobře odhadnout, avšak velmi špatně lze tento pojem definovat.

Je zásluhou autorů komentované práce (kterou přidružený editoral označuje jako průkopnickou) (Unruh, 2012), že obrací naši pozornost ke zcela běžným, až banálním problémům pacientů, jako je bolest a porucha spánku. V řadě medicínských oborů je již desetiletí doloženo, že podmiňují nejen kvalitu života, ale i prognózu. V dialyzační nefrologii si až v posledních letech našly cestu i práce sledující běžné denní aktivity a vnímání běžné denní zátěže. Bylo například dokumentováno, že pokud je pacientům v dialyzačním programu poskytnuta kvalitní sociální podpora, jejich prognóza se zlepšuje (Platinga, 2010). Dále bylo dokumentováno, že kvalita života dialyzovaných pacientů se v čase nezlepšuje, ba spíše zhoršuje, minimálně v některých komponentách, např. fyzické aktivitě a vnímání bolesti (Gabbay, 2010). Nyní

Harris a spol. dokumentují, že vnímání bolesti a nedostatečný či nekvalitní spánek jsou pro dialyzované pacienty nepříznivé, resp. prognosticky rizikové. Přitom v obou dimenzích jde o řešitelný problém – existují ověřené postupy, jak kvalitu spánku zlepšit, o léčbě bolesti to platí samozřejmě také.

Co si odnést z této čistě klinicky zaměřené práce? Pokud chceme, aby naši pacienti žili pokud možno spokojený, resp. co nejméně komplikovaný život, máme se jich ptát, jak kvalitní je jejich spánek a zda nemají bolesti (nejrůznější lokalizace, charakteru i příčiny). V obou komponentách pak máme zajistit co nejvyšší podporu a úlevu. K posouzení těchto subjektivních stesků existují objektivní a verifikované dotazníkové nástroje. Dialyzační nefrolog by měl být seznámen přinejmenším s těmi nejjednoduššími (Karnofského škála, viz tab.).

Literatura

- Claxton RN, Blachall L, Weisberd SD, et al. Undertreatment of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:211–218.
- Cukor D, Cohen SD, Peterson RA, et al. Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3042–3055.
- Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1239–1247.
- Gabbay E, Meyer KB, Griffith JL, et al. Health-related quality of life among hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:261–267.
- Kimmel PL, Emont SL, Newmann JM, et al. ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs psychosocial factors and ethnicity. *Am J Kidney Dis* 2003;42:713–721.
- Platinga LC, Fink NE, Harrington-Levey R, et al. Association of social support with outcomes in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1480–1488.
- Unruh ML, Cohen LM. Sleep and pain management are key components of patient care in ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2618–2620.
- Znojová M. Psychologické a sociální aspekty dialyzačního léčení. In: Sulková S, et al. Hemodialýza. Praha: Maxdorf Jessenius, 2000. 515 s.

KASUISTIKA

Časný záchyt Goodpastureovy choroby

MUDr. Karolína Macháčková, MUDr. Janka Slatinská
Klinika nefrologie IKEM, Praha

Na přelomu listopadu a prosince roku 2011 byl na Plicní kliniku Thomayerovy nemocnice přijat 18letý pacient pro febrilie 38,5 °C a námaňovou dušnost. Jeho dalšími klinickými obtížemi byly tachykardie, dušnost, již při příjmu přítomná hemoptýza, saturace kyslíkem 93 %. Z rodinné anamnézy udává pouze u otce asthma bronchiale. V osobní anamnéze byly v dětství opakované angíny (léčen Pendeponem), v roce 2010 byl vyšetřován kardiologem pro pozátěžovou bolest na hrudi se zjištěním hemodynamicky málo významné stenózy aorty, při zátěži vznik blokády pravého Tawarova raménka (RBBB), která však při následném provedení holterovské EKG monitoraci neměla vliv na frekvenci. V anamnéze dále udává nikotinismus.

Při příjmu na spádové pracoviště byla pozorována elevace zánětlivých parametrů (CRP 76 mg/l, leukocytóza $12 \times 10^9/l$), na skiagramu hrudníku byla popsána atypická pneumonie. Proto byla zahájena kombinovaná antibiotická terapie s clarithromycinem a cefotaximem, po níž došlo ke zlepšení klinického stavu a poklesu zánětlivých parametrů, avšak na kontrolním snímku hrudníku po čtyřdenní antibiotické terapii byl nález stacionární. Při bronchoskopii byla popisována hyperemická sliznice s většími hemoragiemi z bazálních bronchů pravého dolního laloku. Pro hemoptýzu byly dále vyšetřeny autoprotilátky, které ukázaly pozitivitu anti-GBM. Vzhledem k předchozím skutečnostem (anti-GBM pozitivita, endo-bronchiální krvácení) a mikroskopické hematurii a proteinurii bylo

vysloveno podezření na akutní pulmorenální syndrom a pacient byl přeložen na Kliniku nefrologie IKEM k provedení biopsie ledvin.

Vstupní laboratorní parametry na Klinice nefrologie: kreatinin 69,6 μmol/l, v močovém sedimentu 20 erytrocytů, proteinurie 0,21 g/den, hemoglobin 133 g/l, anti-GBM metodou ELISA 44,9 kU/l, IF negativní. Na HRCT plic byly přítomny hemoragie v plicním parenchymu. Následně byla provedena biopsie ledvin, kde byla potvrzena anti-GBM glomerulonefritida s velmi časnými morfologickými projevy (bez srpků, bez sklerotizací). Byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie, celkem bylo podáno 1,5 g methylprednisolonu intravenózně s následným převedením na 60 mg prednisonu s postupnou redukcí dávky, bylo provedeno celkem devět výměn plazmy a během 14 dní byly podány dva pulsy cyklofosfamidů v kumulativní dávce 2 g. Již při propuštění jsme pozorovali účinek započaté léčby: kreatinin 55,6 μmol/l, močový sediment bez proteinurie a erytrocyturie, normalizace titru anti-GBM na 7,6 kU/l, skiagram hrudníku již bez infiltrátů. Pacient byl propuštěn do domácí péče s 50 mg prednisonu, profylaktickým krytím co-trimoxazolem, do terapie dále zaveden inhibitor ACE, blokátor protonové pumpy, vitamin D a substituční terapie vápníkem (tbl. eff.).

V únoru 2012 byla ukončena terapie pulsy cyklofosfamidů (kumulativní dávka 3,75 g) a bylo pokračováno v udržovací imunosupresivní terapii v kombinaci prednison 20 mg a azathio-

prin 200 mg, který byl krátkodobě vysazen pro hepatotoxicitu, po normalizaci jaterních testů byl zaveden zpět v poloviční dávce. V květnu 2012 bylo provedeno kontrolní CT plic, které prokázalo absenci ložiskového procesu. Při poslední kontrole v červenci 2012 byly renální funkce normální (kreatinin 87,4 $\mu\text{mol/l}$), negativní močový nález, fyziologický titr anti-GBM 2,1 KU/l detekovaný metodou ELISA, IF-negativní. Pacient aktuálně na terapii prednison/azathioprin bez dalších klinických obtíží.

Časným záchytem této choroby a okamžitým zahájením imunosupresivní terapie nedošlo k rozvoji renálního selhání.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Eva Honsová, Ph.D.

Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

Onemocnění ledvin charakterizované rychlou progresí s tvorbou srpků a protilátkami proti komponentám bazální membrány spolu s plicními hemoragiemi je označováno eponymem Goodpastureův syndrom (GS). Část pacientů má postižení plic a ledvin, u části dominuje postižení plic a někteří pacienti mají izolované postižení ledvin. Terminologicky je často pro pacienty s plicní a ledvinovou manifestací používán termín GS, u izolované glomerulonefritidy (GN) se používá termín anti-GBM GN. Všechny typy projevů dohromady spadají pod označení anti-GBM disease/Goodpastureova choroba. Jde o autoimunitní onemocnění, kdy všichni pacienti přes různorodé klinické projevy onemocnění mají autoprotilátky proti identické části nekolagenní domény (NC1) řetězce $\alpha 3$ kolagenu IV, který je složkou cévních bazálních membrán.

V roce 1919 Ernest Goodpasture popsal mladého 18letého muže s hemoptýzou a akutním renálním selháním, následujícím po „virose“. Pacient zemřel a při pitvě byla identifikována rozsáhlá ložiska plicních hemoragií, glomerulonefritida s fibrinózními exsudáty do močových prostorů (dnešní terminologií srpků) a nekrotizující vaskulitida ve slezině a ve střevě.

Eponym Goodpastureův syndrom pro plicní hemoragie spolu s glomerulonefritidou připojili o čtyři desetiletí později Stanton a Tange. Eponym se původně používal pro všechny GN kombinované s plicními hemoragiemi. V roce 1971 Martinez a Kohler navrhli termín GS pouze pro pacienty s onemocněním plic a ledvin zprostředkovaným protilátkami anti-GBM. V té době už bylo zřejmé, že existují též jiné mechanismy (jiná onemocnění), která se mohou manifestovat glomerulonefritidou spolu s plicními hemoragiemi. Dnes se zdá velmi pravděpodobné, že i v původním popise případu šlo o ANCA-pozitivní vaskulitidu nebo o kombinaci anti-GBM GN spolu s ANCA-pozitivní vaskulitidou, nikoli o izolované anti-GBM onemocnění, protože histologie plic měla kapilaritidu s velkou infiltrací polynukleáry (což je pro anti-GBM netypické), a navíc zde byla nekrotizující vaskulitida ve slezině a ve střevě, která do obrazu anti-GBM onemocnění nepatří.

Imunofluorescenčním průkazem (IgG) bylo onemocnění poprvé charakterizováno v roce 1964.

V roce 1967 Lerner a spol. publikovali zjištění, že sérum pacientů s GS obsahuje protilátky, které reagují s GBM lidí i zvířat. Současně ukázali, že tyto protilátky vedou ke vzniku GN, pokud jsou injikovány opicím. Bylo to vůbec první potvrzení, že autoprotilátky samy o sobě jsou schopny vyvolat autoimunitní onemocnění. Následně v 80. letech bylo objeveno složení bazálních membrán včetně identifikace kolagenu IV jako jejich hlavní komponenty. Tento typ kolagenu má šest izoform, z nichž řetězce $\alpha 1\alpha 2$ se objevují v bazálních membránách během vývoje a postupně jsou nahrazeny triplety řetězců $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$. Triplety si

lze představit jako pomlázky ze tří prutů, kde každý prut má na konci oválnou šištičku, tzv. nekolagenní doménu (NC1 a NC2). Tři šištičky na jednom konci navazují na stejné šištičky dalšího tripletu a spolu tyto konce vytváří hexamer, kde mezi šištičkami je ukryto antigenní místo pro autoprotilátky (tzv. Goodpastureův antigen). K vývoji onemocnění je třeba změna v uspořádání, která spočívá v „rozvolnění“ původní struktury a změně prostorového uspořádání antigenního epitopu (Pedchenko et al., 2010). Jde vlastně o konformační změnu, která je následována autoimunitní reakcí. Protilátky jsou ve třídě IgG a mohou se tvořit v různých podtřídách. U pacientů s GS jde většinou o IgG1 anebo IgG3; to jsou podskupiny, které silně aktivují komplement a vedou k závažné odpovědi s aktivací proteáz, jež následně destrukují bazální membrány. Na rozdíl od toho podtřídě IgG2 a IgG4 komplement aktivují velmi slabě nebo vůbec. V nedávno publikované studii bylo dokumentováno, že lze identifikovat nízké titry anti-GBM protilátek i v sérech zdravých lidí (Cui et al., 2010), jsou v podtřídě IgG4 a jejich role není v současné době jasná.

Z pohledu klinické praxe je Goodpastureova choroba závažná a našťastí vzácné onemocnění (s incidencí 1/milion/rok), se dvěma způsoby distribuce. První skupinu tvoří mladí muži ve druhé dekádě, obvykle s plicním a ledvinovým postižením. Druhou skupinou jsou starší ženy (v šesté dekádě), častěji s izolovaným postižením ledvin. Mnoho pacientů má anamnézu „virového“ onemocnění, které těsně předcházelo projevům anti-GBM onemocnění.

Postižení ledvin je v morfologii charakterizováno nekrotizující GN se srpkami, s lineární difúzní globální pozitivitou IgG v imunofluorescenci. Změny v glomerulech jsou doprovázeny změnami v intersticiu. Čím rozsáhlejší je poškození glomerulů, tím výraznější je akutní tubulární postižení (ATN). Arterioley a svalové arterie nejsou postiženy nebo mají postižení související s dalšími onemocněními (ateroskleróza, DM, hypertenze atd.).

Více než 90 % pacientů s biopsicky verifikovanou anti-GBM GN má v biopsii glomeruly se srpkami, nález většinou splňuje morfologickou část kritérií pro rychle progredující GN (tj. více než 75 % glomerulů obsahuje srpkami) a současně jsou srpkami objemné, často cirkulární a obvykle stejného stáří (tj. všechny srpkami jsou epitelové nebo u pokročilých lézí fibroepitelové). To je dáno tím, že antigen je přítomen v každém připojení tripletu kolagenu (antigeny jsou velmi blízko sebe), proto je poškození glomerulů difúzní (všechny glomeruly) a globální (celý glomerulus), bez tkáňové rezervy.

Výjimečně jsou zastiženy velmi časná fáze onemocnění bez srpků, které mají jen ojedinělé fibrinoidní nekrózy trsů stejně jako v tomto případě. Časný záchyt onemocnění je pro prognózu pacienta klíčový; rozsáhlé ruptury GBM se srpkami, které jsou následovány destrukcemi Bowmanových pouzder vedou velmi rychle k nevratným změnám, a jak již uvedeno, nezůstává zde ani po krátkou dobu žádná tkáňová rezerva. Proto jedinou šancí pacientů na uchování budoucí funkce je co nejčasnější záchyt choroby, bez vyčkávání na zhoršení funkčních parametrů.

Situace, kdy v biopsii ještě nejsou srpkami vyvinuty, je pro pacienta nejvýhodnější; na druhé straně ale komplikuje diagnostickou pozici patologa, protože mu chybí jedno z významných diagnostických kritérií. Navíc stejný pozitivní průkaz IgG v imunofluorescenci, o němž se pak diagnóza převážně opírá, není znakem jenom anti-GBM onemocnění. Stejnou pozitivitu (obvykle nižší intenzity) mají diabetici, obdobnou fluorescenci mohou mít i některé biopsie v průběhu GN s monoklonálními depozity IgG, ale i jiné choroby včetně paraneoplastických glomerulonefritid. Výhodou je využití imunofluorescenčního průkazu podtříd IgG,

kde podtřídy IgG1 a IgG3 jsou asociovány se zánětem a v případech sérologicky pozitivních anti-GBM protilátek s Goodpastureovou chorobou. Podtřídy nerozliší mezi jednotlivými diagnostickými kategoriemi glomerulonefritid, ale v případě, že nejsou vyvinuty srpky a fibrinoidní nekróza je minimální, počínající, pozitivita IgG v podtřídě IgG1 nebo IgG3 významně podporuje diagnózu onemocnění. I náš pacient měl vysoce pozitivní průkaz IgG1 a současně s menší intenzitou i IgG4.

V diferenciální diagnóze GN se srpky jsou především ANCA-pozitivní vaskulitidy, které stejně jako anti-GBM GN nemají proliferaci v glomerulech, sdílejí morfolonii nekróz a ruptur GBM, spolu s rychlým průběhem v klinickém obraze. Většina ANCA-pozitivních vaskulitid má (na rozdíl od anti-GBM GN) poškození glomerulů různého stáří (čerstvé nekrózy i segmentální

sklerotizace). Existuje dobře dokumentovaná skupina pacientů, která má současně anti-GBM a ANCA pozitivní protilátky a současně i morfolické projevy obou chorob (v různých studiích tato skupina tvoří 30–50 % pacientů s anti-GBM, v našem souboru přesahuje 50 %).

Navazující samostatnou problematiku představuje vývoj anti-GBM protilátek u pacientů s Alportovou chorobou po transplantaci ledviny, kde je jiný patofyziologický mechanismus vzniku choroby a také vztah anti-GBM protilátek a membranózní GN.

Literatura

Cui Z, et al. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int* 2010;78: 590–597.

Pedchenko V, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *NEJM* 2010;22:343–354.

XVIII. trilaterální česko-polsko-německé symposium v nefrologii

se koná 5.–6. 10. 2012 v hotelu Park Inn v Praze

Na symposiu zazní původní sdělení mladých výzkumníků
z oblasti nefrologie / transplantací a přehledové přednášky.

Program symposia a informace o registraci naleznete na stránce:
<http://www.trilateralsymposium2012.org/>

