

Tab. 1 Příčiny zánětu a infekce u hemodialyzovaných pacientů

Možné příčiny zánětu a infekce u HD pacientů – CRP < 50 mg/l

- Selhání štěpu *in situ* (u pacientů po předchozí transplantaci)
- Biofilm (umělohmotný zkrat, katétr aj.)
- Latentní (oligosymptomatické) infekce cévního zkratu
- Chronická obstrukční uropatie
- Kalcifylaxe (s nasedající infekcí)
- Cholesterolové emboly s průvodní reakcí
- Periferní ischemická choroba, periferní defekty
- Asymptomatická/nebolestivá ischemie myokardu
- Jiné lokalizace infekcí: CHOPN, nespecifické střevní záněty aj.
- Periodontitida (!)
- Artritida, hepatitida aj.

Možné příčiny zánětu a infekce u HD pacientů – CRP > 50 mg/l (tj. akutní infekce)

- Ve vztahu k základní renální dg. (např. infekce v polycystických ledvinách)
- Relaps systémové vaskulitidy
- Otitida, sinusitida, discitida, osteomyelitida, endokarditida
- Infekce močových cest, urosepsy
- Biliární sepse, cholangitida
- Septikémie z jakékoli příčiny (CAVE: umělohmotný materiál)
- Malignita (*de novo*, rekurence)

Specifický vztah zánětu a dialyzační procedury (HD/PD)

- Biokompatibilita mimotělního okruhu (použitý materiál)
- Úprava vody (dnes: požadavek na ultračistý dialyzát)
- Infekce vyústění (peritoneálního) dialyzačního katétru
- Peritonitida při peritoneální dialýze
- Převodnění (tzv. leaky gut hypothesis)

Volně podle: Wanner C, et al., 2007.

analyzována. Nelze tedy závěry práce zevšeobecňovat na hemodialyzované pacienty jako celek. Z vlastní zkušenosti se však domníváme, a předkládaná práce je s tím v souladu, že stanovení CRP je cenným vyšetřením pro monitoring a mělo by do palety laboratorních pravidelných testů (čtyřikrát ročně? častěji?) být zařazeno, a to proto, že nejen potvrdí suspekci na zánětlivou komplikaci, ale upozorní i na zánět nenápadně probíhající. Další indikací je stanovení CRP vždy, pokud spotřeba erythropoetinu je vyšší než v předchozím období či nápadně vyšší, než je průměrná spotřeba ESA na pracovišti. Nález vyšší koncentrace CRP je indikací k následnému pečlivému vyšetření i asymptomatického pacienta (tab. 1).

Literatura

- Barany P, Divino FJC, Bergstrom J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:565–568.
- Beerenhout CH, Kooman JP, Van der Sande FM, et al. C-reactive protein levels in dialysis patients are highly variable and strongly related to comorbidity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:221.
- Rosert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, et al. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:794–800.
- Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, et al. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2007;71:1163–1171.
- Wanner C, Richardson D, Fouque D, Stenvinkel P. OPTA – influence of inflammation/infection on anaemia therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:iii7–iii12.

Periferní vaskulární kalcifikace u hemodialyzovaných pacientů

Jean G, Bresson E, Errat JC, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:948–955.

Cévní kalcifikace, resp. násobně až exponenciálně vyšší depozita kalciových (a fosfátových) sloučenin do cévní stěny u pacientů se selháním ledvin jsou v posledních letech jedním z vysoce aktuálních témat v nefrologii.

Cílem studie bylo určit, které faktory podmiňují kalcifikace cév u hemodialyzovaných pacientů a jaký vliv mají tyto kalcifikace na jednorocní mortalitu. Studie proběhla u chronicky hemodialyzo-

vaných pacientů vesměs s dobrou kontrolou koncentrací fosforu, s vysokou dialyzační dávkou (ekvilibrované Kt/V průměrně 2,25; dialýza třikrát týdně 5–8 h, pracoviště Tassin, Francie, známé svou dialyzační strategií).

Z 250 chronicky hemodialyzovaných pacientů daného hemodialyzačního centra jich bylo do studie zařazeno 161 (věk 67,2 roky, 45 % diabetiků, medián délky dialyzačního léčení = 45 měsíců, koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,5 mmol/l).

Na nativních rtg snímcích ve více oblastech byly vyhodnoceny cévní kalcifikace a podle rozsahu byli pacienti přiřazeni do jednoho ze čtyř stupňů závažnosti. Bylo tedy použito semikvantitativní hodnocení od nuly (zcela bez kalcifikací cév) až po skóre tři (závažné difúzní kalcifikace v řadě oblastí včetně paže).

Dále byly posouzeny demografické, klinické a laboratorní ukazatele. Kromě řady běžných ukazatelů byly změřeny i hodnoty FGF-23 (fibroblast-growth factor 23 – fibroblastový růstový faktor 23) a osteoprotegerinu. Byla rovněž stanovena kostní denzita (Z skóre v oblasti zápěstí a T skóre v oblasti bederní páteře a kyčle).

Kalcifikace cév byly zjištěny u 83 % pacientů, přičemž v 11 % byly natolik masivní, že byly klasifikovány stupněm tři. Přítomnost kalcifikací a jejich závažnost souvisely s vyšším věkem, přítomností diabetes mellitus, mužským pohlavím, kouřením, zánětem a užíváním warfarinu. Pacienti s kalcifikacemi měli častěji i klinické důsledky cévních změn – periferní ischemickou chorobu tepen dolních končetin a ischemickou chorobu srdeční.

S kalcifikacemi byly spojeny dále i vyšší koncentrace FGF-23 a osteoprotegerinu a nižší koncentrace albuminu. Vitamin D (sérové koncentrace 25-hydroxycholecalciferolu) ani užívání některé z forem vitaminu D, resp. VDR aktivátorů, nepřispívalo ke vzniku či progresi kalcifikací.

Tyto všechny faktory byly analyzovány souhrnně metodou logistické regresní analýzy. Z ní vyplynulo, že pouze tři ukazatele jsou významně spojeny s přítomností kalcifikací – vysoké sérové koncentrace FGF-23, diagnóza diabetes mellitus a vyšší věk.

Nález kalcifikací byl prognosticky závažný – jednorocní relativní riziko (RR) mortality bylo u pacientů s kalcifikacemi více než dvojnásobné (RR 2,2).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Vztah cévního postižení a minerálové poruchy při selhání ledvin byl výstižně pojmenován před deseti lety „from bone to heart and vessels“. O něco později byly popsány změny fenotypu buněk hladké svaloviny cév, které nastávají v experimentech při vyšších koncentracích fosforu v tunica media, a to od koncentrace již lehce nad fyziologické rozmezí (neboli každá hyperfosfatémie je pro cévní stěnu nepříznivá). K označení fosforu jako uremického toxinu přispěly i klinické studie potvrzující inverzní vztah mezi depozicí minerálových solí (kalcium a fosfát) v kostech a cévách: u pacientů s nejnižší kostní denzitou je kalcifikace cév nejzávažnější. V souladu s tím jsou i epidemiologické nálezy dobře známých prací Blocka z let 1998 a 2004, kdy mortalita dialyzovaných pacientů stoupá s predialyzační koncentrací fosforu v séru nad 1,8 mmol/l (Block, 1998; Yamada, 2007; Galassi, 2006; Coen, 2007; Jean, 2006).

Fosfor je v genezi kalcifikací mimořádně významný. Neprecipituje však samostatně, ale s kalcie. Příliš velká kalciová nabídka (jinými slovy kalciová zátěž) je riziková sama o sobě. Kalcium se totiž při abnormálním kostním metabolismu daleko snáze deponuje do cévní stěny než do kosti. Kromě kalcia, fosforu a kostního obratu (schopnosti kosti pojmout a zabudovat minerál

a současně ho udržet, tj. přiměřená rychlost i novotvorba kosti) jsou účastny i další faktory, ke kterým mimo jiné patří i inhibitory kalcifikací. Intenzivně je studována i role vitamínu D, resp. aktivace jeho receptoru (vlastní účinek VDR aktivace na cévy je pozitivní, je však třeba zohlednit terapeutické okno jednotlivých preparátů, tj. vyvarovat se dávek, u kterých převládá kalcemický a fosfatemický účinek).

Práce znamená unikátní přínos k dosavadním poznatkům, a to vzhledem k charakteristice sledovaného souboru: jen 8 % pacientů mělo hyperfosfatémii, více než 90 % mělo normální krevní tlak bez použití antihypertenziv a průměrná délka jedné hemodialýzy byla 6 h a 45 min, tedy prakticky o třetinu až polovinu déle, než je (u nás) obvyklé. Lze tedy konstatovat, že i u pacientů, kteří jsou adekvátně dialyzováni, jsou kalcifikace časté (jen 13 % pacientů mělo skóre 0, tj. nebyly detekovány kalcifikace cév).

I když použita semikvantitativní stupnice je původní a nedovoluje porovnání s jinými studiemi, přesto je jisté, že kalcifikace jsou časté nejen u dobře dialyzovaných pacientů, ale i u pacientů s dobrou kompenzací fosforu (ani pacienti s nejvyšším stupněm kalcifikací neměli hyperfosfatémii). Autoři však stanovili i FGF-23 a zjistili, že se s narůstajícími kalcifikacemi velmi významně zvyšuje i koncentrace tohoto fosfatoninu v séru. Protože FGF-23, resp. jeho koncentrace v krvi, jsou prokazatelně spojeny s fosfátovou zátěží organismu, je možné, že koncentrace FGF-23 v séru odráží jinak nezachytitelnou (přechodnou?) přítomnost přebytku fosfátů v organismu, tj. že pacienti s vysokým FGF-23 měli důvod, proč se jim FGF-23 zvýšil.

Autoři sledovali ty pacienty, kteří již byli dialyzováni (tj. nikoli nově vstupující do dialyzačního programu). Proto nelze ve vztahu ke kalcifikacím vyloučit ani vliv dřívější dialyzační strategie (např. koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l, v současné době již nahrazena koncentrací 1,5 mmol/l). Vitamin D (léčba některým z preparátů a/nebo koncentrace kalcidiolu v séru) neměla k cévním nálezům vztah (tři podmiňující faktory kalcifikací: věk, diabetes mellitus a sérové koncentrace FGF-23). Kostní denzita v oblasti bederní páteře jeví se klesající trend s narůstajícími kalcifikacemi, v oblasti krčku či zápěstí se však vztah nezjistil.

Je potřeba zdůraznit vztah mezi užíváním warfarinu a přítomností a závažností kalcifikací. Nápadně více pacientů s kalcifikacemi užívalo warfarin – 4 % pacientů ve skupině bez kalcifikací, 17 % pacientů se stupněm 1, 23 % pacientů se stupněm 2 a dokonce 47 % pacientů se stupněm 3, tj. s největší tíží a rozsahem kalcifikací. Vztah warfarin a kalcifikační riziko je postupně stále více patrný (Holden, 2007).

Více než tři čtvrtiny pacientů dialyzovaných méně než šest měsíců mělo nález cévních změn na rtg. To znamená, že kalcifikační proces začíná již hluboko v predialyzačním období. To potvrzuje zdůrazňovaný aspekt léčby pacientů s chronickými onemocněními ledvin: osud pacienta v dialyzačním programu je (z velké části) dán kvalitou jeho predialyzační péče a léčby.

Literatura

- Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:1623–1628.
- Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20:129–133.
- Coen G, Manni M, Mantella E, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3262–3267.
- Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215–3222.
- Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:522–523.

Jean G, Chazot C, Charra B. Hyperphosphataemia and related mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:273–280.

Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2032–2037.

Mykofenolát mofetil je v indukční léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosfamid

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.

Postižení ledvin, které se během života vyvine až u 60 % pacientů se systémovým lupus erythematoses, významným způsobem zvyšuje morbiditu i mortalitu tohoto onemocnění. Prevalence lupusové nefritidy a její odpověď na terapii závisí na věku, pohlaví a etniku. Cyklofosfamid je dnes v indukční léčbě lupusové nefritidy na základě studií amerického National Institute of Health ze 70. a 80. let minulého století (Austin et al., 1986) pokládán za lék volby, a to přes poměrně pomalý nástup účinku a závažné nežádoucí účinky, ke kterým patří zejména sterilita, myelosuprese a (zejména při opakované léčbě) riziko vývoje sekundárních malignit. Mykofenolát mofetil by mohl být na základě nedávno publikovaných výsledků studií z Hongkongu (Chan et al., 2005) i USA (Ginzler et al., 2005) v indukční léčbě lupusové nefritidy minimálně stejně účinný.

Cílem zatím největší klinické studie u pacientů s lupusovou nefritidou ALMS (Aspreva Lupus Management Study) bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost mykofenolátu v indukční a udržovací léčbě pacientů s lupusovou nefritidou. Komentovaná práce uvádí výsledky indukční fáze této studie. Na základě předchozích studií (Chan et al., 2005; Ginzler et al., 2005) zde bylo cílem ukázat, že mykofenolát navodí remisi u většího počtu pacientů s lupusovou nefritidou než cyklofosfamid.

Do studie bylo nakonec zařazeno 370 (z původně 460 screenovaných) pacientů s aktivní proliferativní (typ III a IV) a/nebo membranózní lupusovou nefritidou, kteří byli randomizováni (v každé skupině 185 pacientů) k indukční léčbě mykofenolátem mofetilem nebo pulsním cyklofosfamidem. Pacienti v obou větvích se významně nelišili v žádném z demografických, klinických, histologických, laboratorních ani imunologických parametrů. Přibližně 85 % pacientů byly ženy, asi 40 % pacientů bylo bělošského původu, 33 % asijského, asi 35 % hispánského původu; 30 % pacientů bylo z Asie, zhruba stejný počet z Jižní Ameriky a cca po 20 % z USA a ostatního světa. Histologicky byl nejčastější typ IV lupusové nefritidy (event. kombinovaný s typem V – 68 %), následovaný typem III (rovněž event. v kombinaci s typem V – 16 %) a čistou lupusovou membranózní nefropatií (typ V – 16 %). Průměrný vstupní sérový kreatinin byl 100 μmol/l, jen 25 % pacientů mělo kalkulovanou glomerulární filtraci nižší než 1 ml/s/1,73 m² a jen 9 % jich mělo kalkulovanou glomerulární filtraci nižší než 0,5 ml/s/1,73 m², průměrná vstupní proteinurie byla 4,1 g/24 h. Více než 80 % pacientů mělo pozitivní anti-ds-DNA protilátky, 75 % pacientů mělo nižší C3. Průměrný věk zařazených pacientů byl 32 let.

Po 24 týdnech (hodnocení účinku indukční léčby) bylo ve studii 306 pacientů; počet pacientů, kteří ukončili studii předčasně, byl srovnatelný v obou větvích, hlavním důvodem předčasného ukončení studie byly nežádoucí účinky léčby.

Cílová dávka mykofenolátu v indukční fázi byla 3 g/den (postupně navyšována z úvodního 1 g denně dle tolerance). Střední dávka