

*Stx-E. coli* však kolonizuje nejen hovězí dobytek ale i řadu dalších zvířat. Z hlediska přenosu je důležité, že lidé mohou být infikováni různými způsoby (z kontaminovaného mléka, potravou, vodou apod.).

Naše poznatky o patogenezi non-*Stx*-HUS nejsou ještě zdaleka úplné, avšak některé nové poznatky mají zásadní charakter. Klíčová úloha funkčního deficitu, který vede abnormální aktivaci alternativní cesty komplementového systému (v neprospěch aktivace komplementu klasickou cestou), je nesporná. Jelikož až u dvou třetin případů nebyly dosud známé mutace HF1 a MCP zjištěny, je pravděpodobné, že se uplatňují i mutace další, dosud nepopsané, či jejich interakce. Dále je vhodné uvést, že případy mutací jsou pozorovány jak u familiálních případů, tak u případů sporadických. Je však možné, že deficit HF1 (a případně dalších regulačních proteinů) nemusí být výhradně geneticky podmíněn. Je pravděpodobné, že u části nemocných je defekt HF1 navozen autoimunitním mechanismem, podobným jako je u trombotické trombocytopenické purpury (TTP), u které vznikají protilátky zaměřené proti metaloproteináze ADAMTS-13 štěpící von Willebrandův faktor. V tomto směru je paralela mezi oběma jednotkami (tj. mezi HUS, resp. non-*Stx*-HUS a TTP) opravdu velmi zřetelná, neboť některé patogeneticky významné změny v obou klíčových systémech (tj. v ADAMTS-13 u TTP a HF1 u non-*Stx*-HUS) mohou mít zřejmě jak genetický, tak imunitní podklad.

Vysoký stupeň rekurence nemoci u non-*Stx*-HUS je vysvětlitelný skutečností, že po transplantaci ledviny nedochází k úpravě patogenetické funkční abnormality, tj. HF1 (abnormální HF1 je především jaterního původu). Z tohoto důvodu byly v nedávné minulosti provedeny kombinované transplantace ledvin a jater (Remuzzi, 2002). Pokud je však genetický podklad non-*Stx*-HUS vázán na MCP (který je v ledvinách vysoce exprimovaný), není transplantace ledviny provázena rekurencí hemolyticko-uremického syndromu.

Perspektivními látkami z hlediska snahy o blokádu komplementového systému jsou humanizované monoklonální protilátky zaměřené proti C5 (pexelizumab a eculizumab), a blokující tak terminální fáze komplementového systému (Granger, 2003). Ve fázi klinických zkoušek je také solubilní komplementový receptor 1 (Lazar, 2004).

Současný stav poznání umožňuje lépe pochopit některé společné mechanismy uplatňující se v rámci TTP/HUS, na druhou stranu však také umožňuje odlišit jednotlivé podskupiny onemocnění (a to až na úroveň molekulárně biologickou). U hemolyticko-uremického syndromu se toto konstatování týká především non-*Stx*-HUS. Ačkoli se objevují některé nové léčebné alternativy (např. léčebné postupy zaměřené na blokádu komplementového systému), vystupuje stále více do popředí nutnost včasné diagnózy onemocnění a poskytnutí podpůrné léčby, která může být v řadě situací velmi důležitá. Je také třeba věnovat patřičnou pozornost faktorům, které mohou (u non-*Stx*-HUS) onemocnění vyvolat (léky apod.).

## Literatura

- Blahova K. Hemolyticko-uremický syndrom. *Vnitřní lékařství* 2004;50:519–525.
- Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The Complement Inhibition in Myocardial Infarction Treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003;108:1184–1190.
- Kirschfink M. Targeting complement in therapy. *Immunol Rev* 2001;180:177–189.
- Lazar HL, Bokesch PM, van Lenta F, et al. Soluble human complement receptor 1 limits ischaemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2004;110(Suppl):II274–II279.
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2002;359:1671–1672.
- Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004;407–423.

## Dlouhodobé výsledky indukční a udržovací terapie mykofenolát mofetilem u nemocných s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou

Chan T-M, Tse K-C, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–1084.

Kombinovaná terapie kortikosteroidy a intravenózním (event. perorálním) cyklofosfamidem (CFA) byla doposud považována za standardní/konvenční terapii difúzní formy proliferativní lupusové nefritidy (LN) v indukční fázi. Studie Contreras ukázala, že mykofenolát mofetil (MMF), stejně jako azathioprin (AZA), je v udržovací terapii difúzní proliferativní lupusové nefritidy stejně účinný jako intravenózní CFA podávaný v tříměsíčních intervalech, a přitom je léčba MMF i AZA prováděna podstatně menším výskytem infekčních komplikací a hospitalizací (Contreras, 2004). Současně byla popsána menší gonadální toxicita a velmi dobrá gastrointestinální snášenlivost obou léků.

O srovnatelné účinnosti MMF s CFA i v indukční fázi léčby difúzní proliferativní lupusové nefritidy referoval autor již v roce 2000 (Chan, 2000), ale studii byla vyčítána krátká doba sledování 42 nemocných (12 měsíců).

V této studii Chan a spol. sledovali celkem 64 pacientů s histologicky prokázanou difúzní proliferativní lupusovou nefritidou (stadium IV dle WHO, difúzní segmentální nebo globální proliferativní nefritidou IV-S nebo IV-G dle klasifikace International Society of Nephrology a Renal Pathology Society z roku 2003), 24hodinovou proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin a koncentrací sérového albuminu nižší než 35 g/l. Do studie byli zařazeni jak noví pacienti, tak pacienti s relapsem lupusové nefritidy. K vylučovacím kritériím patřily sérové koncentrace kreatininu vyšší než 400 μmol/l, život ohrožující komplikace (neurolupus, těžké infekce), léčba cyklofosfamidem či mykofenolátem kratší než šest měsíců před zahájením studie, či léčba před-

nisonem v dávce vyšší než 0,4 mg/kg méně než dva týdny před zahájením studie.

Pacienti byli randomizováni buď k indukční léčbě cyklofosfamidem a následné udržovací léčbě azathioprinem, nebo dlouhodobé indukční a udržovací léčbě mykofenolát mofetilem. Všichni pacienti byli současně léčeni kortikosteroidy. Cyklofosfamid byl podáván šest měsíců v dávce 2,5 mg/kg a poté byl nahrazen azathioprinem v dávce 1,5–2 mg/kg, s redukcí dávky na 1,0–1,5 mg/kg po roce a s event. vysazením po dalším roce léčby, pokud pacient zůstal ve stabilním stavu. Mykofenolát mofetil byl podáván v úvodní dávce 1 g dvakrát denně po dobu šest měsíců s postupným snížením na 500 mg dvakrát denně na konci prvního roku léčby; tato dávka byla ponechána minimálně další rok a poté byl u stabilních pacientů mykofenolát vysazen. Úvodní dávka prednisolonu v obou větvích byla 0,8 mg/kg s postupným snižováním, takže po šesti měsících dostávali pacienti prednisolon v dávce 10 mg/den, s další postupnou redukcí až na 5 mg denně do 15 měsíců od začátku léčby. U pacientů se srpkou v renální biopsii byly v úvodu podány tři pulsy methylprednisolonu v dávce 500 mg.

Léčba byla ukončena u pacientů s těžkou leukopenií, trombocytopenií, anémií, chyběním terapeutické odpovědi po čtyřech týdnech léčby, život ohrožujícími komplikacemi (infekce, neurolypus), těhotenstvím, event. výraznými trávícími obtížemi (při léčbě mykofenolátem).



Kompletní remise nefritidy byla definována jako pokles proteinurie pod 0,3 g/24 hodin s normálním močovým sedimentem a normální koncentrací sérového albuminu a zlepšením nebo stabilizací renální funkce. Parciální remise byla definována jako zlepšení nebo stabilizace renální funkce s poklesem proteinurie alespoň o 50 % a proteinurií v rozmezí 0,3–3 g/24 hodin a sérovou koncentrací albuminu nad 30 g/l. Selhání léčby bylo definováno jako perzistující proteinurie vyšší než 3 g/24 hodin, nebo 0,3–3 g/24 hodin se sérovou koncentrací albuminu nižší než 30 g/l nebo progresí renální insuficience (vzestupem kreatininu v séru o 50  $\mu$ mol/l nebo poklesem clearance kreatininu o 15 % ve srovnání se vstupní hodnotou). Relaps byl definován vzestupem aktivity onemocnění nebo potřebou zvýšit dávku kortikosteroidů nad 15 mg/den.

V souboru léčených pacientů převládaly výrazně ženy (52/10), střední věk léčených pacientů byl 39,9 let, střední doba sledování byla 57,8 měsíců, vstupní průměrná sérová koncentrace kreatininu byla 112,9  $\mu$ mol/l,

vstupní průměrná proteinurie byla 5,32 g/24 hodin a vstupní průměrná sérová koncentrace albuminu byla 27,5 g/l bez významných rozdílů mezi pacienty randomizovanými k indukční léčbě cyklofosfamidem a mykofenolátem. Dvacet pacientů bylo léčeno mykofenolátem 12 měsíců, 12 pacientů bylo mykofenolátem léčeno déle než dva roky. Všichni pacienti byli sledováni alespoň 24 měsíců s výjimkou dvou pacientů ve větví cyklofosfamid-azathioprin, kteří zemřeli 11 a 28 týdnů po zahájení léčby.

Kompletní remise se vyvinula u 72,7 % pacientů léčených mykofenolátem a u 74,2 % pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. Parciální remise se vyvinula u dalších 24,2 % pacientů léčených mykofenolátem a u 22,6 % pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. Čas do dosažení remise byl 15,3 týdnů u pacientů léčených mykofenolátem a 19,7 týdnů u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. U pacientů léčených mykofenolátem se statisticky významně zvýšila clearance kreatininu, u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem se clearance kreatininu statisticky významně nezměnila. Rozdíl v clearance kreatininu mezi oběma skupinami pacientů nebyl statisticky významný. K progresi chronické renální insuficience došlo u sedmi pacientů (čtyři léčení mykofenolátem a tři cyklofosfamidem-azathioprinem), u šesti z nich se v průběhu sledování vyvinul relaps onemocnění. Ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u tří pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem a u dvou pacientů léčených mykofenolátem.

V obou skupinách byl obdobný pokles titru anti-ds-DNA, vzestup koncentrace C3, pokles proteinurie a vzestup sérové koncentrace albuminu. U pacientů léčených mykofenolátem se vyvinulo jedenáct relapsů, u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem devět relapsů, rozdíl v přežití bez relapsů nebyl mezi oběma skupinami rozdílný.

Pacienti léčení mykofenolátem měli zhruba dvakrát nižší riziko infekcí vyžadujících léčbu antibiotiky či hospitalizací. Leukopenie a alopecie se vyvinula pouze u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. Gastrointestinální potíže se vyskytly u tří pacientů léčených mykofenolátem a jednoho pacienta léčeného azathioprinem. Amenorea se vyvinula u 3,6 % pacientů léčených mykofenolátem a u 36 % pacientů léčených azathioprinem, u všech pacientů léčených mykofenolátem byla přechodná, zatímco u více než poloviny pacientů léčených cyklofosfamidem byla trvalá.

Závěrem autoři konstatují, že terapie mykofenolát mofetilem v indukčním pokračujícím režimu je u nemocných s difúzní formou proliferativní lupusové nefritidy účinná (minimálně stejně jako kontinuální terapie cyklofosfamidem následovaná udržovací terapií azathioprinem) a je spojena s menší frekvencí výskytu nežádoucích účinků léčby.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce představuje rozšíření (z 42 na 62 pacientů) a prodloužení sledování (z 12 na 58 měsíců) před pěti lety publikované studie srovnávající indukční léčbu lupusové difuzní proliferativní nefritidy mykofenolátem a cyklofosfamidem-azathioprinem (Chan et al., 2000). Prodloužené sledování umožnilo posoudit vliv obou způsobů léčby na vývoj renální funkce, riziko vývoje relapsů onemocnění a lépe srovnat riziko nežádoucích účinků léčby.

Dlouhodobá indukční a udržovací léčba lupusové nefritidy mykofenolátem byla z hlediska kompletní i parciální remise srovnatelně účinná jako indukční léčba cyklofosfamidem s následnou udržovací léčbou azathioprinem. Léčba mykofenolátem měla při tom výrazně nižší výskyt závažných infekčních komplikací a desetkrát nižší riziko amenorey.

První nekontrolované studie naznačující možnost léčit pacienty s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou rezistentní na léčbu cyklofosfamidem indukční terapií mykofenolátem byly prezentovány již v roce 1999 (Dooley et al., 1999; Li et al., 1999) a byly následovány řadou dalších nekontrolovaných studií zahrnujících desítky pacientů se systémovým lupus erythematoses včetně pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (např. Kapitsinou et al., 2004). U většiny pacientů bylo možno i u pacientů rezistentních na cyklofosfamid dosáhnout léčbou mykofenolátem poklesu proteinurie a zlepšení nebo alespoň stabilizace renální funkce. Pacienti s lupusovou nefritidou léčbu mykofenolátem velmi dobře tolerovali, hlavním nežádoucím účinkem byla nauzea a průjemy, které se vyskytly v různé intenzitě u 10–40 % léčených pacientů, a virové a bakteriální infekce, jen v některých případech provázené leukopenií.

Z hlediska renálního přežívání byly výsledky v komentované studii velmi uspokojivé. Zdvojnásobení hodnot kreatininu se vyskytlo v obou skupinách v 8,1 %, zatímco v práci Illee (2002), který léčil podobnou skupinu nemocných pulsním cyklofosfamidem a kortikosteroidy došlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u 20 % nemocných v průběhu 36 měsíců sledování a po 10 letech 21 % nemocných buď zemřelo, nebo progredovalo do terminálního renálního selhání. Vysvětlení by mohlo být v tom, že do studie Illee byli zařazováni nemocní s renálními relapsy proliferativní lupusové nefritidy, většinou již v minulosti léčení imunosupresivní terapií, a šlo tedy o rizikovější skupinu pacientů z hlediska progresu do terminálního selhání ledvin. Posouzení frekvence navození remise a naopak vývoje renálních relapsů lupusové nefritidy v komentované studii v porovnání s jinými je obtížné, jelikož řada studií rozdílně definuje kritéria kompletní a parciální remise. Pokud porovnáváme skupinu pacientů dlouhodobě (5 let) užívajících MMF v sestupné dávce se skupinou léčenou 12 měsíců vyšší dávkou MMF a poté jen kortikosteroidy, zdá se, že oba tyto režimy byly schopny udržet remisi se stejnou pravděpodobností. To je důležité z hlediska

rozhodování o nutné délce udržovací terapie, nicméně je potřeba vyčkat výsledků kontrolovaných studií.

Největší prospektivní studie srovnávala půlroční indukční léčbu mykofenolátem nebo pulsním cyklofosfamidem u 140 pacientů s lupusovou nefritidou (stadium III, IV, V) a byla dosud publikována pouze ve formě abstraktu (Ginzler et al., 2003). Kompletní remise (proteinurie nižší než 500 mg/24 hodin, negativní močový sediment a normální sérová koncentrace kreatininu) bylo na konci indukční terapie dosaženo u 14 pacientů léčených mykofenolátem a jen u čtyř pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem, podobně kompletní a parciální remise bylo dosaženo u 21 pacientů léčených mykofenolátem a jen u 14 pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem. Dlouhodobá prognóza pacientů léčených v této studii mykofenolátem vs. pulsním cyklofosfamidem zatím není k dispozici.

Ve studii Contreras et al. (2003) srovnávající u pacientů s lupusovou proliferativní nefritidou léčených půlroční terapií pulsním cyklofosfamidem efekt a toleranci udržovací léčby pulsním cyklofosfamidem, mykofenolátem a azathioprinem, která již byla v Postgraduální nefrologii (ročník 2, číslo 2) komentována, byla léčba mykofenolátem spojena s nejmenší mortalitou, nejmenším rizikem progresu renální insuficience, nejmenším rizikem relapsu a nejmenším výskytem nežádoucích účinků. Doba bez projevů nemoci (relapse-free survival) byl u pacientů léčených v udržovací fázi mykofenolátem statisticky významně kratší než u pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem.

Dostupné informace z nekontrolovaných i kontrolovaných studií tak ukazují, že by mykofenolát mohl být jak v indukční, tak v udržovací fázi přinejmenším srovnatelně účinnou a lépe tolerovanou alternativou k současné standardní léčbě pulsním cyklofosfamidem (Ginzler, 2005), event. by dokonce mohl výrazně toxicitější cyklofosfamid v indukční fázi léčby difuzní proliferativní nefritidy nahradit. Nejasná ale zůstává optimální dávka mykofenolátu a také optimální doba jeho podávání v udržovací fázi a způsob jeho vysazování. Významné omezení výpovědní hodnoty také představuje skutečnost, že všechny dostupné studie (i kontrolované) nebyly zaslepeny.

Definitivní odpověď na otázku, jaké je místo mykofenolátu v léčbě proliferativní lupusové nefritidy tak mohou dát teprve plánované randomizované prospektivní dvojité slepé studie zahrnující jak indukční, tak udržovací fázi léčby proliferativní lupusové nefritidy.

### Literatura

- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833–839.
- Ginzler AM, Aranow C, Buyon J, et al. A multicenter study of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN): preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003;48: S586.
- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:59–64.

Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.

Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377–380.

Li L-S, Hu W-X, Zhou H, et al. Clinico-pathological evaluation of mycophenolate mofetil (MMF) therapy in twenty-three cases of diffuse proliferative lupus nephritis (SLE-DPGN). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:172 (A0881).

## Proč jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin předáváni do péče nefrologů pozdě? Dá se s tím něco dělat?

Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:490–496.

Negativní důsledky pozdního předání do péče (tzv. late referral – LR) byly v posledních dvaceti letech dobře dokumentovány v řadě zemí. Pozdní předání do péče nejen že způsobuje pozdní uplatnění léčebných postupů umožňujících zpomalit ztrátu funkce ledvin a zabránit vývoji uremických příznaků, ale má za následek řadu krátkodobých i dlouhodobých negativních účinků na průběh onemocnění (např. Rattcliffe, 1984; Jungers, 1993). Na rozdíl od nedávno publikovaného přehledového článku Huismana a spol. (2004) zabývajícího se klinickými důsledky pozdního předání je cílem komentovaného úvodního článku především snaha odhalit příčiny tohoto jevu a navrhnout možnosti jeho řešení.

*Některá fakta týkající se pozdního předání.* Podle Eadingtona lze pozdní předání do odborné péče definovat jako stav, kdy by včasnější kontakt s nefrologickými službami mohl příznivě ovlivnit péči o pacienta (Eadington, 1996). Často se pod pojmem pozdní předání rozumí interval mezi předáním pacienta do péče nefrologa a zahájením pravidelné dialyzační léčby kratší než tři měsíce; rozmezí intervalu je však udáváno velmi široce – nezřídka až šest měsíců. Pozdní předání do péče nefrologa vede často k nutnosti zahájit akutní dialýzu pro uremické příznaky, ovlivňuje výběr léčebné modalit (obvykle je preferována hemodialýza) a vyžaduje zavedení přechodného cévního přístupu. Pozdní předání dále zvyšuje mortalitu (z krátkodobého i dlouhodobého hlediska), morbiditu, náklady na léčbu při vstupní hospitalizaci a prodlužuje dobu vyřazení z pracovního procesu. V evropských a severoamerických studiích je pozdní předání běžným jevem, vyskytujícím se přibližně u 30–64 % všech pacientů, u nichž je zahajována pravidelná dialyzační léčba. Tento trend se v posledních dvaceti letech nemění či dokonce stoupá (Halabi, 1997).

*Příčiny vedoucí k pozdnímu předání lze rozdělit nejméně do čtyř okruhů:*

1. Příčiny spojené s onemocněním ledvin: V některých případech způsobuje pozdní předání samotná podstata konkrétního onemocnění ledvin. Může se jednat jak o onemocnění pobíhající rychle a vedoucí k rychlému zániku funkce ledvin, tak i o onemocnění probíhající pozvolna, a unikající tak pozornosti. Podíl těchto příčin však nepřesahuje 15–20 % všech případů pozdního předání.
2. Příčiny spojené s pacientem: U nemocného, u kterého je zjištěno progredující onemocnění ledvin vedoucí k selhání ledvin a který musí řešit otázku náhradní chronické léčby nahrazující funkci vlastních ledvin, mohou hrát významnou roli psychosociální faktory (mj. nepochopení procesu onemocnění, neochota připustit progresi onemocnění apod.).



3. Příčiny vázané na lékaře: Tyto příčiny, vázané na lékaře poskytující základní péči (zejména praktické lékaře, internisty) a/nebo na nefrology, nepochybně odpovídají za valnou část případů pozdního předání. *Lékař poskytující základní péči:* Lékař základní linie může v některých případech uplatňovat u pacienta selekci léčby chronického selhání ledvin – může zaujmout konzervativní přístup a nepředat pacienta do péče nefrologů (non-referral) z důvodu vysokého věku pacienta či z důvodu komorbidit. Vývoj uremických příznaků pak může způsobit změnu tohoto postoje (z non-referral na LR). Lékaři základní linie často nejsou schopni docenit přínos léčebné péče poskytované nefrology před zahájením pravidelné dialyzační léčby. Nefrologové jsou nezřídka vnímáni především jako lékaři poskytující dialyzační léčbu. *Nefrolog:* Nedostatky na straně nefrologů (např. podání informace pacientovi nevhodnou formou apod.) se mohou na pozdním předání rovněž uplatnit. *Výchova a komunikace:* Velká část lékařů základní linie se domnívá, že nejsou patřičně poučeni ohledně doby či indikací k předání pacientů do péče nefrologů. Názory nefrologů a ostatních lékařů se mohou značně lišit i v tom, jaká jsou kritéria pro předání pacientů do péče nefrologů. Některé analýzy naznačují, že za pozdní předání odpovídají kromě praktických lékařů v hojné míře i další kategorie lékařů (internisté, urologové, endokrinologové-diabetologové, kardiologové). Je také patrné, že na pozdním předání se může zřetelně podílet (vysoký) počet lékařů v daném regionu.
4. Příčiny vázané na systém zdravotní péče: Systém zdravotní péče může pozdní předání do určité míry ovlivnit. U některých nemocných s nižší socioeconomic-