

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník X Číslo 5–6

Prosinec 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.
Hemodialyzační středisko
FN Hradec Králové

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

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

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

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


MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Süddeutscher Verlag**

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. J. Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Jiří Harciník

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusí 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

- **Doporučení KDIGO pro diagnostiku a léčbu anémie u nemocných s CKD 2012**..... 66

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- **Léčba chronického onemocnění ledvin (současné poznatky a postupy)**..... 69
- **Resveratrol zlepšuje renální mikrocirkulaci, ochraňuje tubulární epitel a zlepšuje přežívání v myším modelu sepse indukovaného akutního poškození ledvin**..... 72
- **Tolvaptan u pacientů s autosomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin** 73
- **Cinacalcet a kalcifikace: příslib, který splnila až post hoc analýza studie ADVANCE**..... 74
- **Vliv dialyzační metody na výsledky transplantace ledvin** 76
- **Řetězové transplantace ledvin v USA**..... 77

KASUISTIKA

- **Renální insuficience na podkladě sarkoidózy**..... 78



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Nově též elektronicky <http://www.mojemedicina.cz/nefrologie/postgradualni-nefrologie>

Doporučení KDIGO pro diagnostiku a léčbu anémie u nemocných s CKD 2012

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 4):279–336.

V srpnu 2012 se objevila v tištěné formě dlouho očekávaná doporučení pro diagnostiku a léčbu anémie, kterou připravovala skupina KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Text o více než 50 stránkách doplněný 32 tabulkami a 4 grafy byl připraven 17člennou pracovní skupinou. Vedením pracovní skupiny byli pověřeni John J. V. McMurray z Velké Británie a Patrick S. Parfrey z Kanady. Do pracovní skupiny byli zapojeni nejvýznamnější experti na léčbu anémie, jako T. Drüeke, S. Fishbane, I. Macdougall či G. Strippoli.

Stejně jako v jiných doporučeních KDIGO rozlišují autoři dva stupně doporučení: 1) doporučujeme, 2) navrhuje. Termín „doporučujeme“ znamená, že by doporučeným postupem měla být léčena většina pacientů a že by se tento postup měl stát základem diagnostické nebo léčebné praxe v dané oblasti. Z pohledu pacientů to znamená, že většina pacientů by v dané situaci měla chtít být léčena daným doporučeným postupem. Termín „navrhujeme“ znamená, že v dané situaci mohou lékaři použít různé postupy s přihlédnutím k jejich hodnotám a preferencím, navrhovaná opatření by měla být dále diskutována před tím, než se event. stanou v dané oblasti běžnou léčebnou praxí. Z pohledu pacientů to znamená, že tento typ léčby bude preferován u většiny z nich, ale u značné části se bude postupovat jiným způsobem.

Důkazy podporující dané doporučení jsou současně hodnoceny dle kvality do čtyř stupňů: A (vysoká) – jsme přesvědčeni, že skutečný efekt daného postupu je blízký odhadovanému účinku; B (střední) – skutečný efekt je pravděpodobně blízký odhadovanému účinku, ale může být i značně odlišný; C (nízká) – skutečný efekt může být od odhadovaného účinku značně odlišný a D – odhad efektu daného postupu je velmi nejistý a často bude daleko od odhadovaného.

Doporučení jsou rozdělena do čtyř kapitol: diagnóza a hodnocení anémie u nemocných s CKD (chronic kidney disease), použití železa v léčbě anémie u CKD, použití erythropoézu stimulujících léků (ESA) a ostatních látek v léčbě anémie u CKD a podávání krevních transfuzí u nemocných s anémií a CKD.

V kapitole 1 (Diagnóza a hodnocení anémie u nemocných s CKD) jsou uvedeny doporučené intervaly pro vyhodnocování přítomnosti anémie. U nemocných s CKD bez anémie se doporučuje měřit hemoglobin (Hb) ve stadiu 1–2, pokud je to klinicky indikováno, minimálně jedenkrát ročně ve stadiu 3, minimálně dvakrát ročně ve stadiu 4–5 u nedialyzovaných (ND) a minimálně každé tři měsíce ve stadiu 5 u hemodialyzovaných (HD) či peritoneálně dialyzovaných (PD). Úroveň důkazů je u všech doporučení na úrovni *not graded*.

U nemocných s CKD a anémií, kteří nejsou léčeni ESA, se doporučuje měřit Hb ve stadiu 1–2 v případě klinické indikace, minimálně každé tři měsíce ve stadiu 3–5 u ND a ve stadiu 5 u PD a minimálně každý měsíc ve stadiu 5 u HD. Během korekční fáze léčby ESA se doporučuje měřit Hb minimálně jednou měsíčně u hemodialyzovaných s CKD 5 a nejméně jednou za tři měsíce u nedialyzovaných nemocných s CKD (*not graded*). Anémie je definována u dospělých a dětí starších 15 let jako hodnota Hb < 130 g/l

u mužů a < 120 g/l u žen. U nemocných s CKD a anémií (bez ohledu na stadium CKD) by do vstupního vyšetřovacího programu mělo být zahrnuto provedení KO + diferenciál, absolutní počet retikulocytů, sérový ferritin, saturace transferinu (TSAT) a sérové koncentrace vitamínu B₁₂ a kyseliny listové (*not graded*).

V kapitole 2 (Použití železa v léčbě anémie u CKD) je uvedeno, že při každém podávání železa, které je často nutné a žádoucí, je potřeba vždy zvážit přínosy spojené s aplikací (menší spotřeba ESA, minimalizace podávání transfuzí či omezení symptomů anémie) a potenciální rizika podání (anafylaktoidní reakce, aktivace infekce aj.). **U nemocných s CKD, kteří nejsou léčeni železem ani ESA**, se navrhuje zkusit intravenózní léčbu železem (nebo 1–3měsíční perorální léčbu železem u ND), jestliže je žádoucí vzestup Hb bez podávání ESA a současně TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l (2C). **U nemocných s CKD, kteří jsou léčeni ESA a nedostávají železo**, se navrhuje zkusit intravenózní léčbu železem (nebo 1–3měsíční perorální léčbu železem u ND), jestliže je žádoucí vzestup Hb nebo snížení dávky ESA a současně TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l (2C). Autoři kladou důraz zejména na sledování parametru TSAT, který lépe vypovídá o zásobách železa a jeho využitelnosti, zatímco hodnota ferritinu může být zkreslena (protein akutní fáze, který může být ovlivněn zánětem, nádory apod.). Doplnění zásob železa by také mělo být prvním krokem v léčbě anémie u nemocných s CKD (v rámci hesla „iron first“), a teprve po jeho adekvátní substituci zahájit podávání ESA. **U nedialyzovaných nemocných s CKD, kteří vyžadují suplementaci železem**, je vhodné zvolit cestu aplikace (i.v., p.o.) s ohledem na stupeň deficitu, dostupnost cévního přístupu, odpověď na předchozí léčbu železem, nežádoucí účinky i.v. aplikace železa, compliance nemocného a cenu (*not graded*). Pokud jde o **peritoneálně dialyzované s CKD stadia 5**, pak guidelines preferují podávání železa i.v. spíše než perorálně, a to proto, že limitovaná data z nemnoha studií ukazují špatnou odpověď na perorální léčbu železem. Podávat železo i.v. se doporučuje pravidelně měsíčně během ambulantních kontrol a je třeba se snažit ochránit cévy před poškozením, které by v budoucnu mohlo bránit založení cévní spojky. U všech nemocných s i.v. aplikací železa se doporučuje monitorování po dobu 60 minut po vykapání infuze, a to zejména u těch přípravků, kde je železo vázáno na cukernou složku dextran. Intravenózní aplikaci železa je nutno vyloučit u pacientů s aktivní systémovou infekcí (*not graded*). Pokud jde o **monitorování zásob železa**, doporučuje se, aby se během iniciační (korekční) fáze léčby ESA měřil Hb minimálně jednou měsíčně (*not graded*). Během udržovací fáze léčby ESA u ND nemocných s CKD se pak doporučuje měřit Hb nejméně jednou za tři měsíce (*not graded*) a nejméně jednou za měsíc u dialyzovaných s CKD 5 (*not graded*).

Kapitola 3 je zaměřena na podávání ESA u nemocných s anémií. Stejně jako jiná doporučení i tato zdůrazňují nutnost vyloučit jiné příčiny anémie (krvácení, nádory, infekci, ale zejména deficit železa) a dále pečlivě zvážit přínos a potenciální riziko plynoucí z terapie ESA. Jeden z paragrafů upozorňuje, že zvláštní opatrnost při léčbě ESA by měla být u nemocných s anamnézou malignity (ať již prodělané [2C] či léčené [1B]) a u nemocných po CMP (1B). U ND nemocných s CKD není nutno léčbu ESA zahajovat,

pokud je Hb ≥ 100 g/l. U ND nemocných s CKD a s Hb < 100 g/l by rozhodnutí o léčbě ESA mělo vycházet z rychlosti poklesu Hb, předcházející odpovědi na léčbu železem, z rizika podávání transfuzí a ESA a z přítomnosti symptomů anémie (2C). U dialyzovaných nemocných s CKD 5 by pak léčba ESA měla být zahájena, je-li Hb v rozmezí 90–100 g/l tak, aby se zabránilo poklesu Hb pod 90 g/l (2B).

Individualizace léčby ESA je opodstatněná, jelikož u některých nemocných je potřeba mít Hb ≥ 100 g/l pro zlepšení kvality života (*not graded*). Obecně se doporučuje, aby při podávání ESA v udržovací léčbě nebyl Hb > 115 g/l (2C) a současně se při léčbě ESA nedoporučuje úmyslně zvyšovat Hb nad 130 g/l (1A). U dětí se doporučuje udržovat Hb v rozmezí 110–120 g/l. Je-li potřeba redukovat léčbu ESA, pak spíše doporučujeme snížit dávku ESA, než léčbu ukončit (2C). Přehodnotit podávané dávky ESA je vhodné, pokud se vyskytne nežádoucí účinek spojený s aplikací ESA či má-li pacient progresivní či akutní onemocnění, které může způsobit ESA hyporesponzibilitu. U nemocných s CKD 5 podstupujících HD/HF/HDF se navrhuje aplikace ESA i.v. nebo s.c. (2C), zatímco u ND nemocných s CKD a u nemocných s CKD 5 na PD se navrhuje aplikace s.c. (2C). Pro léčbu lze použít ty přípravky ESA, které jsou v dané zemi schváleny příslušnou institucí (včetně biosimilars) (2D).

Za **hyporesponzivního na léčbu ESA** se pokládá nemocný, u něhož se nezvýší Hb oproti vstupní hodnotě po prvním měsíci léčby a po podání dávky ESA adekvátní jeho tělesné hmotnosti (*not graded*). U hyporesponzivních nemocných by se měla vyloučit opakovaná eskalace dávky ESA, která odpovídá dvojnásobku dávky vypočtené na tělesnou hmotnost (2D). Jako ztráta účinnosti ESA je pak definován stav, kdy je nutné dvakrát zvýšit dávku ESA o 50 % oproti dávce, na které měl nemocný dříve stabilizovaný Hb (*not graded*). U nemocných se ztrátou účinnosti ESA je třeba vyloučit eskalaci dávky ESA na více než dvojnásobek dávky, na které byl dříve stabilní Hb (2D). Po identifikaci nemocných s ESA hyporesponzivitou je nutno zahájit vyšetřovací program zaměřený na odhalení její příčiny a tu pak léčit. Adjuvantní terapie jakýmkoli vitaminovými doplňky či androgeny se nedoporučuje (1B). Na vznik PRCA (pure red cell aplasia) je nutno pomýšlet u nemocných s náhlým poklesem koncentrace Hb o 5–10 g/l za týden po minimálně osmitýdenním trvání aplikace ESA (*not graded*). U nemocných s prokázanou PRCA se doporučuje podávání peginesatidu (1B).

Poslední, čtvrtá kapitola se týká podávání krevních transfuzí. Pokud je to možné, doporučuje se krevní transfuze nepodávat, a to zejména z důvodu eliminace rizika spojeného s jejím podáváním (1B). Odhaduje se, že riziko alergické reakce či teploty se může vyskytnout s frekvencí jedna reakce na 100–200 podaných transfuzí. Riziko závažnějších reakcí (hemolýza, plicní postižení způsobené podáním transfuze či anafylaxe) je sice vzácné, ale může se objevit a mít pro nemocné fatální následky. Vyloučit podávání transfuzí se doporučuje především u nemocných, kteří jsou kandidáty na transplantaci ledviny, a to z důvodu minimalizace rizika alosenzibilizace (1C). Ukazuje se, že ani podávání deleukotizovaných krevních převodů dostatečně nesnižuje riziko senzibilizace nemocných a že nemocní, kteří někdy dostali krevní transfuzi, mají až čtyřikrát vyšší riziko vývoje HLA protilátek v porovnání s těmi, kteří transfundováni nebyli. Přínos z podávání transfuze by jednoznačně měl převýšit rizika spojená s jejím podáváním, a to zejména u jedinců, u nichž je terapie ESA neúčinná (ESA rezistence, hemoglobinopatie, onemocnění kostní dřeně) nebo riziková (malignity, předchozí anamnéza CMP) (2C). Rozhodnutí o podávání transfuze u neakutních případů anémie by nemělo být

vázáno na žádnou arbitrální hranici Hb, ale mělo by být závislé na objevení se symptomů anémie (2C). Jako akceptovatelné **pro podání krevní transfuze** je tedy možné vnímat následující situace: a) rychlá korekce anémie, kterou si vyžaduje stav nemocného (např. akutní krvácení se ztrátou cca 30 % krevního objemu či akutní koronární syndrom), b) nutnost korigovat Hb před operací (nepodávat transfuzi, je-li Hb > 100 g/l, naopak indikována je při Hb < 70 g/l či < 80 g/l u jedinců starších 65 let věku), c) symptomatický anemický syndrom u nemocných léčených ESA, kde jejich podávání není účinné (myelodysplastický syndrom, hemoglobinopatie) a d) symptomatický anemický syndrom u nemocných, u nichž je podávání ESA rizikové (malignity, stavy po CMP).

V řadě případů jsou doporučení postavena jen na bázi názoru skupiny expertů, jelikož k danému tvrzení není dostatek relevantních dat ani randomizovaných studií.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato nová doporučení navrhla řadu změn v mnoha směrech léčby anémie, ať již jde o vlastní definici anémie, léčbu železem, ale zejména o cílové hodnoty Hb. Významným způsobem také snížila hranice pro koncentrace Hb, kdy se má začít s léčbou ESA. Je třeba si ale uvědomit, že doporučení KDIGO nelze chápat jako definici „standardů léčby“ a neměly by být vnímány jako „exkluzivní“ návod na management léčby. Jejich záměrem je podat informace praktikujícím lékařům a umožnit jim „informované“ rozhodnutí o léčbě. Každý zdravotnický profesionál je sám zodpovědný za jejich vhodné aplikování s ohledem na individuální potřeby pacienta (Drüeke a Parfrey, 2012). Změny, které tato doporučení přinesla, lze porovnávat s dosud platnými guidelines americkými (KDOQI, 2006) či těmi, které byly navrženy skupinou evropských expertů ERBG (2004).

Hned v kapitole 1 se setkáváme se změnami, které se týkají definice anémie. V ERBP byla anémie u mužů mladších 70 let definována jako pokles Hb pod 135 g/l a u mužů starších než 70 let jako Hb < 120 g/l; nyní je za anémií považován Hb < 130 g/l u všech mužů bez rozdílu věku. U žen to byl Hb < 115 g/l, nyní je jako spodní hranice určen Hb < 120 g/l. Mírně se také liší doporučená frekvence provádění kontrolních odběrů KO, kdy současné guidelines intervaly spíše prodlužují. Obecně lze říci, že tyto nepřilíhající velké změny lze bez větších problémů akceptovat.

V kapitole 2, pojednávající o adekvátních zásobách železa a o jeho suplementaci, došlo k poměrně významné změně, kdy jsou doporučeny vyšší cílové koncentrace pro ferritin (500 μ g/l) a pro TSAT (30 %). Tyto závěry vycházejí z toho, že adekvátní zásoby železa jsou nezbytným předpokladem pro adekvátní léčbu anémie, a to zejména u nemocných na HD, kde jsou jeho ztráty větší. Doporučení KDIGO nedefinují horní hranici TSAT ani ferritinu. Podle některých studií se zdá, že hodnoty ferritinu do 1 200 μ g/l jsou vcelku bezpečné (Coyne, 2007). TSAT by ale neměla překračovat 50 %, jelikož pak hrozí předávkování železem (Besarab a Coyne, 2010). Určitým problémem ale zůstává skutečnost, že koncentrace ferritinu a TSAT nejspíše velmi omezeně korelují s opravdovými zásobami železa v organismu, resp. v játrech (Ferrari, 2011). V této studii se koncentrace ferritinu ani TSAT u nemocných v predialýze, kteří dostali intravenózní železo, vůbec nezměnily, přestože koncentrace železa v jaterním parenchymu významně stoupla. U dialyzovaných nemocných pak koncentrace železa v jaterním parenchymu korelovaly s celkovou podanou dávkou železa a délkou trvání dialýzy, ale nikoli s laboratorními parametry (ferritin a TSAT). U dvou dialyzovaných

nemocných, u nichž byly kumulativní dávky podaného železa vyšší než 6 g, byla pak v játrech prokázána koncentrace železa odpovídající hemochromatóze. Podobné výsledky vycházejí i z recentně publikované práce, která potvrzuje, že řada hemodialyzovaných nemocných může být železem „předávkována“ (Rostoker, 2012). V této práci francouzští autoři pomocí magnetické rezonance sledovali zásoby železa v jaterním parenchymu u 119 hemodialyzovaných a posuzovali změny v těchto zásobách v závislosti na podání železa: 84 % nemocných mělo zásoby železa v jaterním parenchymu zvýšené, 36 % z nich pak významným způsobem ($> 201 \mu\text{mol}$ železa/g suché hmotnosti). Zásoby železa se významně zvýšily po podání železa i.v., a naopak se snížily, pokud se i.v. aplikace železa přerušila nebo se jeho dávky snížily (z průměrných $220 \mu\text{mol/g}$ při prvním MRI na $50 \mu\text{mol/g}$ při kontrolním MRI; $p < 0,0001$). Autoři práce se obávají vzniku sekundární hemosiderózy u nemocných excesivně léčených železem a volají po změně hodnot uváděných v guidelines. Na druhou stranu je nepochybné, že nemocní, kteří mají deficit železa, mají výrazně vyšší riziko rozvoje kardiorenálního syndromu (CRAS – cardiorenal anemia syndrome), resp. zhoršení srdečního selhání za situace, kdy mají CKD a trpí srdeční dysfunkcí. Tento přímý vztah mezi zásobami železa a funkcí levé srdeční komory je dnes považován za jasně prokázaný a dokonce se navrhuje, aby došlo ke změně označení tohoto syndromu na CRAIDS – cardio-renal-anemia-iron deficiency syndrome (Macdougall, 2012). Je proto zřejmé, že bychom se měli snažit jednoznačně vyloučit deficit železa v organismu a zajistit jeho adekvátní zásoby, současně je ale nutné se vyvarovat předávkování nemocných tímto prvkem, které může být nebezpečné.

Kapitola 3 zahrnuje snad nejvíce změn, navíc nejdůležitějších v porovnání s předchozími doporučeními. Významným způsobem se posouvá dolů koncentrace Hb, při níž je vhodné začít s podáváním ESA. Ačkoli se snížení cílových hodnot Hb očekávalo, takto velký skok lze označit za určité překvapení. Zahájit podávání ESA bychom měli tehdy, je-li Hb mezi 90–100 g/l tak, aby nedošlo k poklesu Hb pod 90 g/l, a podávání ukončit (nebo snížit podávané dávky), pokud Hb přestoupí 115 g/l. V klinické praxi to znamená, že pokud nemocný nemá spontánně Hb ≥ 100 g/l, pak můžeme zahájit léčbu ESA, s jejíž pomocí bychom měli zajistit udržení koncentrace Hb v rozmezí 90–115 g/l. Zajímavé je, že tato doporučená rozmezí jsou ještě nižší než koncentrace Hb, které u dialyzovaných nemocných v loňském roce doporučil FDA (Food and Drug Administration), a sice 100–120 g/l. Pro pediatrické nemocné léčené ESA se doporučuje cílová koncentrace Hb v rozmezí 110–120 g/l.

Snížení rozmezí pro doporučené koncentrace Hb u nemocných s CKD vychází z negativních výsledků studií, které byly v posledních několika letech publikovány a které ukázaly, že úplná korekce Hb či vysoké koncentrace Hb (> 130 g/l) dosahované podáváním ESA jsou pro tyto nemocné rizikové, či nejsou spojeny s očekávanými přínosy (studie TREAT, CHOIR, CREATE). Závěry těchto studií do určité míry potvrzuje i zcela nedávno publikovaná metaanalýza studií zkoumajících vliv cílové koncentrace Hb na celkovou mortalitu (Jing, 2012). Autoři do metaanalýzy zařadili studie z databází Medline, Embase a Cochrane, které se tímto tématem zabývaly a byly publikovány mezi prosincem 2011 a únorem 2012. Nalezli celkem 24 studií zahrnujících 10 361 pacientů. Závěr vyzněl v tom smyslu, že nemocní s Hb > 130 g/l mají v porovnání s nemocnými, kteří mají Hb okolo 100 g/l, vyšší riziko hypertenze (RR 1,4; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,11–1,75), cévních mozkových příhod (RR 1,73; 95% IS 1,31–2,29) a hospitalizací

(RR 1,07; 95% IS 1,01–1,14). Ve výskytu nefatálních infarktů myokardu a nutnosti zahájit RRT se obě skupiny nelišily. Jisté je, že hodnoty Hb > 130 g/l jsou pro nemocné stejně nebezpečné jako extrémně nízké hodnoty. Nejistota ale panuje u hodnot Hb v tzv. „šedé zóně“, tj. v rozmezí 115–130 g/l. Lze předpokládat, že toto rozmezí Hb je pro nemocné vcelku bezpečné, ale důkazy pro to nemáme.

V této souvislosti je třeba zdůraznit, že vysoké hodnoty Hb, které má nemocný spontánně, nejsou nebezpečné. Riziková je zejména situace, kdy vyšší koncentrace Hb jsou u nemocných dosahovány nepřiměřeně vysokými dávkami ESA, které jsou podle nových guidelines definovány jako dvojnásobek iniciální vypočtené dávky vztahované na tělesnou hmotnost. Ukazuje se totiž, že vyšší dávky ESA mohou vést ke stimulaci nízkofinitních heterodimerických receptorů pro ESA (EpoR), které jsou lokalizovány mimo kostní dřeň, například v cévní stěně, makrofázích či nádorových buňkách. Výsledkem této stimulace může být nejen aktivace endotelu a produkce vysoce reaktivních trombocytů, ale i některých cytokinů spolu s aktivací dalších hematopoetických buněk (Singh, 2010). To vše pak může způsobit vzestup krevního tlaku, vyšší riziko trombotických příhod (jimž jsou vystaveni zejména jedinci, kteří již mají nějakou v anamnéze) či nádorové bujení. Všechny tyto důvody nejspíše vedly autory současných guidelines k doporučení snížit cílové hodnoty Hb a tím snížit i riziko spojené s podáváním přípravků ESA. Důležité ale je vždy si uvědomit, co je příčinou toho, že daný nemocný vyžaduje k dosažení cílového Hb vysoké dávky ESA. Pátrat bychom tedy měli po vyvolávající příčině ESA hyporesponzivity (infekce, deficit železa, neuspokojivé dialyzační parametry atd.), a nikoli navyšovat dávky ESA. V guidelines se na druhou stranu opakovaně zdůrazňuje individuální přístup k nemocnému, kdy z důvodu potřeby zvýšit kvalitu života některých pacientů je nutné akceptovat vyšší cílové hodnoty Hb. Stejně tak stále existuje řada prací, které ukazují, že částečná korekce Hb může zlepšovat dysfunkci levé srdeční komory a zmenšovat hypertrofii jejich stěn (Suzuki, 2012). Je zde tedy určitý prostor pro individualizaci péče, která je pak plně v rukou ošetřujícího lékaře. Na rozdíl od předcházejících guidelines se v těch současných nedoporučuje podávat žádnou adjuvantní terapii, jako třeba androgeny, kyselinu askorbovou a listovou, vitamin E či L-carnitin, jelikož existuje poměrně málo RCT, které by jejich pravidelné podávání obhájily.

Literatura

- Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: a reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012; online pub 1 August 2012.
- Coyne DW, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to iv Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) study. *JASN* 2007;18:975–984.
- Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:699–710.
- Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:77–83.
- Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, et al. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2012;7:e43655.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006;47(Suppl 3):1–145.
- Macdougall IC, Canaud B, deFrancisco ALM, et al. Beyond the cardiorenal anemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882–886.
- Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):1–47.
- Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012;125:991–999.
- Singh AK. What is causing the mortality in treating the anemia of chronic kidney disease: erythropoietin dose or hemoglobin level? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:420–424.
- Suzuki M, Hada Y, Akashi M, et al. Effect of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int Heart J* 2012;53:238–243.

Léčba chronického onemocnění ledvin (současné poznatky a postupy)

Turner JM, Bauer C, Abramowitz K, et al. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:351–362.

Cílem léčby chronického onemocnění ledvin (CKD) je zpomalit progresi chronického onemocnění a upravit metabolické poruchy nemocného související se snižující se funkcí ledvin. Symptomy chronické progresy se vyvíjejí postupně, dlouho latentně, proto léčba CKD probíhá na základě laboratorních výsledků u dosud asymptomatických pacientů. Vzhledem k časté pozdní diagnostice není vždy možné přijmout všechna dostupná preventivní opatření v dostatečném předstihu. Např. při zjištění hypertenze a diabetu 2. typu můžeme prognózu ovlivnit dietou, kontrolou tělesné hmotnosti a cvičením. Pokud jsou renální onemocnění již jednou zachycena, nemocní by měli být dlouhodobě sledováni, i když zůstávají dosud zcela asymptomatictí. Metabolicky obtížnější je situace u nemocných se závažnými a autoimunitními procesy vyžadujícími speciální léčebné postupy. V progresi ledvinových chorob hrají významnou roli i kardiovaskulární onemocnění (KVO), která se sama o sobě mohou na vzniku CKD podílet či přítomné onemocnění dále urychlit. Proto všichni nemocní s KVO by měli být preventivně vyšetřeni z hlediska možnosti rozvoje CKD.

Při již přítomné rozvinuté formě CKD je třeba věnovat pozornost iniciálnímu zařazení nemocného dle úrovně glomerulární filtrace, sérové koncentrace kreatininu a přítomné proteinurie. I když konzervativní léčba chronických ledvinových onemocnění není dosud vždy plně úspěšná a onemocnění u některých pacientů dále progreduje, je obtížné předikovat výsledek léčby na samém začátku. Proto by měla být léčba zahájena a dlouhodobě kontrolována v plném rozsahu dle compliance nemocných.

V současné době jsou známy následující léčebné postupy, které mohou ovlivnit rychlost progresy onemocnění:

1 Systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Inhibitory ACE byly prvními léčivými potvrzujícími příznivý vliv jejich podávání při CKD. Jasně důkazy přinesly experimentální studie, jakož i řada klinických projektů. Pozornost byla věnována zvláště diabetické nefropatii, kdy podávání blokátorů systému RAAS ovlivnilo proteinurii. U nemocných s mikroalbuminurií byla popsána reverze progresy renální insuficience. Průkazně byla snížena i makroalbuminurie. Pozitivní vliv spojený se snížením proteinurie s ohledem na současné zpomalení progresy renální insuficience však není zcela jasný u nemocných s CKD bez diabetu (především u geneticky podmíněných onemocnění, jako jsou polycystické ledviny či Alportův syndrom). Mechanismus účinku inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) spočívá jak v hemodynamicko-antihypertenzním účinku, tak zřejmě i v účinku protizánětlivém a antifibrotickém. Přes aditivní účinek z hlediska proteinurie nebyl dosud jednoznačně potvrzen ani současně aditivní pozitivní účinek inhibitorů ACE a ARB na progresi onemocnění (studie COOPERATE, ONTARGET apod.).

2 Systémový krevní tlak

Je nepochybné, že úprava hypertenze na cílový krevní tlak nižší než 130/80 mm Hg představuje významný pokrok v ovlivnění

nepříznivých orgánových účinků hypertenze. Současně je také ovlivněna proteinurie. V souladu se studií ACCORD u diabetiků 2. typu však snížení hraničního TK ze 140 mm Hg na 120 mm Hg neprokázalo žádný pozitivní vliv na zpomalení progresy GFR, byla však ovlivněna proteinurie či mikroalbuminurie. Současně s výše uvedenými antihypertenzivy je vhodné doplnit medikaci o diuretika a pro často přítomnou ICHS i o beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu a centrální sympatikolytika.

3 Kontrola glykémie u diabetiků

Bylo prokázáno (studie ACCORD a ADVANCE), že dobrá kompenzace glykémie včetně dlouhodobě stabilní hodnoty glykovaného hemoglobinu je spojena se snížením mikroalbuminurie či proteinurie a u řady nemocných i s dlouhodobější stabilizací glomerulární filtrace. Současně jsou příznivě ovlivněny i další projevy diabetické makro- a mikroangiopatie.

4 Metabolické poruchy spojené s CKD

4.1 Acidobazická rovnováha

Metabolická acidóza spojená s progresí CKD souvisí se sníženou renální amoniogenezí, i když samotné vylučování amoniaku jednotlivými reziduálními nefrony je zvýšeno. Data z experimentálních modelů napovídají, že zvýšená exkrece amoniaku reziduálními nefrony vede k intersticiálnímu poškození aktivací složek komplementu. Dalším faktorem je snížená koncentrace bikarbonátu. V experimentálních studiích, kde koncentrace bikarbonátu v séru byla významně snížena, vedla jeho následná substituce ke snížení rychlosti progresy ledvinového onemocnění (hodnoty úpravy bikarbonátu ze 14 mmol/l na 24 mmol/l však nejsou běžné v populaci standardně léčených nefrologických pacientů s úpravou diety). Bikarbonát může také významně ovlivnit sekreci endotelinu, event. i aldosteronu podílejících se na progresi CKD. Z hlediska klinické praxe se doporučuje substituce bikarbonátu *per os* při jeho poklesu v séru pod 22 mmol/l. Pozitivní účinek byl popsán i v dvouleté nekontrolované studii při podání citrátu sodného *per os*.

4.2 Fosfáty, vitamin D, PTH

Recentní nálezy potvrzují, že fibroblastický růstový faktor-23 je úzce spojen s ovlivněním metabolismu fosfátu u nemocných s CKD. Při poklesu GF jeho hodnota stoupá a ovlivňuje fosfaturii. Hyperfosfatémie je velmi časnou známkou počínající dekompenzace chronické renální insuficience a jejího přechodu do uremického stavu. Proto časně ovlivnění hyperfosfatémie sníženým příjmem fosfátu v dietě a podání fosfátových vazáčů patří k základním léčebným postupům ovlivňujícím metabolické důsledky CKD včetně kostní choroby. Deficit aktivní formy vitaminu D (1,25-dihydrocholecalciferolu) souvisí s poruchou hydroxylace vitaminu v poloze 1. Aktivní formu vitaminu D je proto nutno u nemocných s CKD časně substituovat. Nedávno byl ve studii VITAL prokázán účinek syntetického analogu vitaminu D parikalcitolu na proteinurii u diabetické nefropatie. Lze tedy předpokládat vliv tohoto analogu vitaminu na systém RAAS.

K projevům dekompenzované chronické renální insuficience patří také sekundární hyperparathyreóza, základním léčebným opatřením je pak její časně ovlivnění podáváním vitaminu D

a snížení hyperfosfatémie. Zvýšená hodnota PTH nepochybně ovlivňuje vedle kostního metabolismu i kardiovaskulární mortalitu. Nově užívané podávání kalcimimetik významně zlepšuje prognózu nemocných s HPT.

5 Kyselina močová

Epidemiologické studie prokazují častou asociaci mezi hyperurikémií a KVO. Etiologie nebyla jednoznačně objasněna. Také progres CKD je spojena s hyperurikémií, která však je ve většině případů sekundární, nicméně její ovlivnění allopurinolem stabilizuje hyperurikémií a zabrání depozici urátových krystalů v ledvinném tubulointersticiu i cévní stěně.

6 Renální anémie

Chronické onemocnění ledvin je spojeno se sníženou produkcí erytropoetinu. Jeho podání formou rekombinovaného lidského erytropoetinu vede k úpravě krevního obrazu. Na základě studie TREAT však bylo prokázáno, že u rizikových nemocných (CKD, diabetes mellitus, KVO) byla zvýšená hodnota hemoglobinu > 130 g/l spojena s vyšším výskytem cévních mozkových příhod. Je tedy zřejmé, že úprava krevního obrazu by měla být spojena s cílovým hemoglobinem v rozmezí 100–120 g/l.

7 Dietní opatření

Úprava příjmů proteinů je spojena s příznivým ovlivněním metabolismu bílkovin, fosfátů, metabolické acidózy a kyseliny močové. Bylo dále prokázáno, že redukovaný příjem proteinů ovlivňuje renální hemodynamiku, snižuje glomerulární hyperfiltraci a redukuje cytokiny indukovanou fibrózu. Významně též ovlivňuje proteinurii. Je tedy zřejmé, že kombinací hemodynamického a metabolického účinku může významně zasáhnout i do rychlosti progresu ledvinného onemocnění a jeho orgánových komplikací.

8 Hypolipidemika

Chronické onemocnění ledvin je často spojeno s hyperlipidemií. Hypotézu hyperlipidemické nefrotoxicity zveřejnil Moorhead již v roce 1992. Teprve rozvoj moderních hypolipidemik, především statinů, umožnil cílený zásah v léčbě převážně sekundární hyperlipidémie u chorob ledvin. Navíc bylo prokázáno, že statiny také ovlivňují oxidované LDL a tím snižují prozánětlivé a profibrotické riziko. Lze proto dovozovat (studie SHARP), že cílené podání statinů ovlivňuje dlouhodobě jak renální, tak kardiovaskulární riziko těchto nemocných.

9 Nové léčebné postupy

9.1 Pirfenidon

Pirfenidon je syntetická molekula s antifibrotickým účinkem. Ačkoli přesný mechanismus účinku nebyl dosud objasněn, je zřejmé, že pirfenidon ovlivňuje metabolickou dráhu TGFβ. Mesangióvní buňky při podání pirfenidonu snižují produkci TGFβ spolu se sníženým účinkem reaktivních kyslíkových radikálů. Dochází k výrazně redukované expanzi mesangióvní matrix nezávislé na změnách proteinurie či glykémie. Antifibrotický účinek pirfenidonu byl prokázán také u dalších nerenálních fibrotických procesů zahrnujících cirhózu, plicní fibrózu a sklerosis multiplex.

9.2 Bardoxolon

Bardoxolon methyl je první látkou z nové skupiny antioxidantů ovlivňujících zánět. Působí na nukleární factor – erytroid 2 related

factor 23, transkripční faktor ovlivňující přes 250 cytoprotektivních proteinů. Výsledný účinek je inhibice imunitně zprostředkovaného zánětu v tkáni. Klinické studie jsou nyní ve stadiu IIb, zatím s pozitivním vlivem na diabetickou nefropatii. Bardoxolon lze podávat současně s blokátory RAAS a diuretiky. Určitou nevýhodou jsou relativně časté nežádoucí účinky, jako jsou svalové křeče, nevolnost, hypomagnesémie a snížená chuť k jídlu.

9.3 Antagonisté endotelinu 1

Endoteliny jsou skupiny peptidů se silným vazokonstrikčním účinkem. Jde především o endotelin-1 (ET-1), který se predominantně vyskytuje v lidské ledvině a široce ovlivňuje renální cévní systém. ET-1 se tak podílí na řadě mechanismů ovlivňujících renální poškození dlouhodobou hypoxickou vazokonstrikcí, glomerulární hypertenzi se zvýšenou proteinurií a intersticiální fibrózou. V současné době jsou k dispozici dva přípravky ze skupiny antagonistů ET-1, a sice *avosentan* a *atrasentan*. Po jejich perorálních podání významně klesla proteinurie, avšak ovlivnění dlouhodobé prognózy vyžaduje delší sledování. K nežádoucím účinkům patří periferní edémy, které vznikly u nemocných při vyšší dávce léku.

9.4 Inhibitory produktů zvýšené glykace

Produkty zvýšené glykace (AGE) se nepochybně podílejí na poškození buněk ledvinových tkání i cév, zvláště u nemocných vyšších věkových skupin. Léky ovlivňující jejich metabolismus a jejich depozici jsou zatím ve stadiu klinických studií. Mezi první z nich patří *aminoguanidin* k ovlivnění diabetické nefropatie a dále *pyridoxamin*. I když výsledky krátkodobých studií jsou spojeny s poklesem proteinurie, definitivní zhodnocení lze učinit až po dlouhodobém sledování.

Účinnost veškeré léčby u nemocných s CKD je spojena s jejich dlouhodobým sledováním a kontinuální úpravou medikace. Přináší však pozitivní výsledek nejenom z hlediska ovlivnění životního stylu nemocných (konzervativní léčba vs. dialýza), ale i nesporný ekonomický prospěch (srovnání ceny dialýzy a konzervativní léčby).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Léčebné ovlivnění progresu renálního onemocnění závisí na poznání mechanismů vedoucích k jejímu vzniku a dalšímu rozvoji.

Na základě řady klinických a experimentálních studií lze doložit, že progresi renálních onemocnění významně ovlivňují především změny tubulointersticiální. Histologicky je proces intersticiální fibrózy charakterizován hromaděním lymfocytů a monocytů/makrofágů v intersticiu. Tyto buňky mohou uvolňovat cytokiny, růstové faktory a proteolytické enzymy, a tím zahajovat proces jizvení intersticia. Další významný faktor, který může stimulovat intersticiální fibrózu, je pravděpodobně zvýšená tvorba amoniaku v reziduálních nefronech. Aktivace tohoto procesu je součástí adaptace reziduálních nefronů a pomáhá udržovat acidobazickou rovnováhu při sníženém počtu fungujících nefronů. Dle některých nálezů zvýšená tvorba amoniaku v reziduálních nefronech může indukovat alternativní aktivaci komplementu a depozice komplexu C5b-9 peritubulárně vede k hromaděním zánětlivých buněk a jizvení. V experimentu byl prokázán příznivý účinek podávání NaHCO₃, zřejmě v důsledku tlumení tvorby amoniaku. Dle některých nálezů se může na intersticiální fibróze podílet i iont železa, který je uvolněn v tubulární moči z transferrinu a který katalyzuje tvorbu volných kyslíkových radikálů. Ne-

příznivým účinkem se může projevit i velká proteinurie spojená se zvýšenou tubulární resorcí bílkovin. V důsledku progresivní intersticiální fibrózy dochází ke zmenšení objemu peritubulárních (postglomerulárních) kapilár, což může dále nepříznivě ovlivnit glomerulární hemodynamiku. V experimentálních studiích bylo možno prokázat nepříznivý vliv zvýšené nálože fosfátů a jejich tubulární resorpce v reziduálních nefronech. Kalcifikace v intersticiu koreluje se sérovou koncentrací fosfátů. K zajištění zvýšené exkreční schopnosti tubulárního aparátu reziduálních nefronů se zvyšují i aktivity enzymů (např. v případě amoniaku enzymů zodpovědných za deaminaci a deamidaci, tj. fosfát-dependentní glutaminázy a dehydrogenázy). Další mechanismus zodpovědný za zvýšenou exkreci amoniaku je i snížená zpětná resorpce ve sběrných kanálcích. Titrovatelná acidita v jednotlivém nefronu stoupá především díky poklesu reabsorpce fosfátů v proximálním a distálním tubulu. Tento mechanismus je zprostředkován i zvýšenou hladinou parathormonu a je odrazem sníženého natrio-fosfátového kotransportu v lumenálním kartáčovém lemu. Současně dochází i k dalším metabolickým změnám v nefronu. Klesá zpětná resorpce některých aminokyselin, především fenylalaninu, glutaminu, prolinu a citrulinu a také metabolisme ornitinu, taurinu, serinu, treoninu, alaninu, argininu, tyrosinu a lysinu. Při chronické renální insuficienci je výrazně snížena i zpětná resorpce glutaminu, což vede k tvorbě amoniaku i z jiných aminokyselin.

Mechanismus, jímž dochází ke zvýšení exprese některých cytokinů tubulárními buňkami po stimulaci proteinem, je postupně objasňován. Zvýšení koncentrace proteinu aktivuje transkripční faktor NF- κ B v buněčném jádře. Tento faktor je nezbytný k aktivaci genů pro zánětlivé cytokiny. Aktivita NF- κ B může být zrušena vazbou jeho inhibitoru – buněčného proteinu I κ B. Imunokompetentní buňky – monocyty, makrofágy a lymfocyty, aktivované přítomnými cytokiny – produkují některé růstové faktory, zvláště transformující růstový faktor β (TGF- β), destičkový růstový faktor (PDGF) a insulinu podobný růstový faktor (IGF). TGF- β se váže na specifické receptory fibroblastů v intersticiu a způsobuje jejich proliferaci a expresi komponent extracelulární matrix (fibronektin, laminin, IV. typ kolagenu). Tak dochází ke sklerotizaci intersticia. Některé růstové faktory jsou produkovány také tubulárními epitelovými buňkami, což přispívá k další stimulaci fibroblastů. Endotelin-1 má podobný účinek na fibroblasty v intersticiu stejně jako angiotensin II, který se uplatňuje stimulací receptoru AT₁.

Vedle nových zmíněných látek zaměřených na přímé ovlivnění některé složky progresu spojené s fibrotizací se pozornost v současné době obrací k již zavedeným známým a finančně dostupným léčebným postupům. Sem patří i renesance zájmu o modifikovanou dietoterapii především u seniorů s vysokým rizikem pro dlouhodobou dialyzační léčbu, ale také u pacientů s CKD připravovaných k preemptivní transplantaci (bez nutnosti dialyzační léčby).

Dlouhodobě příznivý účinek nízkobílkovinných diet se vysvětloval především hemodynamickými účinky: konstrikcí aferentní arterioly vedoucí ke snížení intraglomerulární hypertenze. Ukázalo se však, že nízkobílkovinná dieta má v experimentálních modelech příznivý účinek i v případech, kdy se intraglomerulární hypertenze nevyskytuje. Je zřejmé, že se zde účastní i řada nehemodynamických mechanismů, jako je pokles proteinurie, snížené vstřebávání cirkulujících makromolekul mesangiem, snížení tvorby reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), zlepšení metabolické acidózy s následným poklesem amoniogeneze, snížení aktivity proteáz (což vede k normalizaci rovnováhy mezi syntézou a degradací

bílkovin), snížení exprese růstových faktorů, snížení hladin systémových hormonů včetně parathormonu a pokles obsahu Ca-P produktu v ledvině.

Při podávání nízkobílkovinných diet se snižuje konzumpce kyslíku v ledvině a dochází ke snížení tubulárního metabolismu. Významně se snižuje i tvorba reaktivních kyslíkových radikálů (ROS). Jedním z mechanismů účinku může být snížení obsahu železa v tubulárních buňkách. Při proteinurii se v proximálních tubulech zvyšuje endocytóza transferinu. Po jeho následném uvolnění v buňkách ionty železa přispívají ke zvýšené tvorbě ROS se zvýšenou peroxidací lipidů a zvýšením koncentrace malonyldialdehydu a laktátdehydrogenázy v ledvinách a v plazmě. Při podávání nízkobílkovinných diet byl zjištěn pokles zvýšených koncentrací těchto látek. V experimentálních modelech glomerulosklerózy bylo ukázáno snížení proteolytické aktivity v glomerulech a proximálních tubulech. Důsledkem snížené aktivity proteáz je renální hypertrofie s akumulací buněčných proteinů a extracelulární matrix. Nízkoproteinová dieta pak má stimulační účinek na aktivitu metaloproteáz a kathepsinů v glomerulu a tubulárních buňkách. Předpokládá se, že mechanismus snížení aktivity proteáz v experimentálních modelech nefrosklerózy, stejně jako jejich zvýšení po podání nízkobílkovinných diet, je multifaktoriální. Pravděpodobně se uplatňuje efekt zvýšené koncentrace některých aminokyselin (leucin, fenylalanin, lysin), zvýšené vychytávání inhibitorů proteáz, zvýšená tvorba inhibitorů metaloproteáz, stejně jako změny v ionizovaném kalcium v cytosolu (který je důležitým determinantem aktivity proteáz), a změny v lysosomálním pH ovlivňujícím aktivitu kathepsinů a degradaci proteinů v lysosomech. Navíc, proteolýzu a degradaci bílkovin mohou částečně snižovat i různé růstové faktory (TGF- β , IGF-1, EDGF a angiotensin II).

Růstové faktory ovlivňují progresi ledvinových onemocnění stimulací proliferace a růstu glomerulárních a tubulárních buněk. Nízkobílkovinná dieta snižuje expresi TGF- β i PDGF v glomerulárních i tubulárních strukturách, což bylo spojeno se zlepšením histologického nálezu v ledvinách a zpomalením progresu onemocnění. Při podávání nízkobílkovinných diet se pozorovalo snížení plazmatické koncentrace IGF-1, EDGF a aktivity renin-angiotensinového systému v oběhu i ledvinách. Při podávání nízkobílkovinných diet se snižuje tvorba a hromadění řady cirkulujících uremických inhibitorů pocházejících z alimentárního přívodu bílkovin. Nízkobílkovinná dieta zlepšuje i inzulinovou senzitivitu a zvyšuje Na/K směnu v kartáčovém lemu, a dále i aktivitu Na/K-ATPázy v tubulárních buňkách a leukocytech.

Významně mohou přispět i ketoanalogy esenciálních aminokyselin, která vedle přímého metabolického účinku v metabolismu proteinů, sacharidů a lipidů mohou dlouhodobě ovlivnit i tubulo-intersticiální fibrotizační procesy, ale příznivě i metabolismus svalové a tukové tkáně u pacientů s CKD.

Literatura

- Brunori G. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patients-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;129:244–252.
- Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52:661–671.
- Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. *Am J Nephrol* 2005;25(Suppl 1):8–10.

Resveratrol zlepšuje renální mikrocirkulaci, ochraňuje tubulární epitel a zlepšuje přežívání v myším modelu sepsí indukovaného akutního poškození ledvin

Holfthoff JH, Wang Z, Seely KA, et al. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:370–378

Sepse je jednou z nejčastějších příčin úmrtí u kriticky nemocných pacientů (v USA cca 750 000 případů, celosvětově kolem 18 mil. ročně). Základem léčebné péče septických nemocných dosud zůstává nespecifická podpůrná léčba. Pokud je indikována časné, zlepšuje orgánovou perfuzi a časnou životní prognózu, ale i u těchto nemocných dosahuje mortalita kolem 30 %. Je proto zřejmé, že zlepšení makrocirkulace není postačující k úpravě mikrocirkulace a k dostatečné ochraně orgánové funkce. Tento poznatek je zásadní, protože mezi tíží mikrocirkulační dysfunkce a mortalitou nemocných je přímá korelace.

Vznik akutního poškození ledvin (AKI) a jeho další progresi do akutního selhání ledvin (ASL) je velmi časté u těžké sepsy a více než zdvojnásobuje riziko úmrtí (mortalita dosahuje téměř 75 %). Experimentální studie u savců prokázaly, že během sepsy se rychle rozvíjí porucha renální mikrocirkulace. Je proto nutné vyvinout nové léčebné postupy, které by výrazně ovlivnily renální mikrocirkulaci, a tak zásadně zlepšily prognózu sepsí indukovaného ASL.

Významným rysem endotoxického typu sepsy je excesivní produkce NO a rozvoj endoteliální dysfunkce se ztrátou cévní reaktivity vedoucí k závažné lokální mikrocirkulační hypoperfuzi s okrskovou tkáňovou hypoxií. Následuje peritubulární tvorba reaktivních kyslíkových a dusíkových metabolitů (RNS). Reakce NO se superoxidem pak vede ke vzniku peroxynitritu, nejúčinnějšího dusíkatého metabolitu, který způsobuje nitraci proteinů, poškozuje DNK a funkci mitochondrií v tubulárních buňkách, které jsou společně kritické pro progresi AKI během sepsy.

Resveratrol (RES) je dietní rostlinný polyfenolický fytoalexin s prokázanými vazodilatačními a antioxidačními účinky, včetně účinku u septického modelu u krys, za podmínky, že byl podán před vznikem sepsy či v jejím samotném začátku. Recentně bylo prokázáno, že RES je potentní scavenger ve vztahu k reaktivnímu peroxynitratu, a tak může ochránit tubulární epitelální buňky.

Cílem komentované studie bylo proto prokázat a blíže analyzovat potenciálně léčebný účinek RES v experimentálním modelu septického střeva. Byl sledován vliv akutně podané dávky RES (10 mg/kg) intraperitoneálně na peritubulární mikrocirkulaci, průtok krve ledvinou (RBF) a glomerulární filtraci (GF). Kontrolní periody byly na začátku, za 6 hodin (počátek rozvoje sepsy), za 12 a 18 hodin (plný rozvoj sepsy) v myším modelu cecální ligace s punkcí (septikémie *E. coli*). V časné fázi této sepsy byl zachycen významný pokles středního arteriálního tlaku (MAP) dosahující dolní hranice hodnot nutných pro zachování renální perfuzní autoregulační, a tedy zachování RBF a GF. Bylo zjištěno, že obě tyto hodnoty signifikantně klesly v korelaci s MAP. Podání RES bylo spojeno s rychlým vzestupem RBF a GF. Účinek na RBF byl zřejmě důsledkem poklesu renální cévní rezistence, neboť samotné podání RES nezvýšilo MAP. Jedním z možných vysvětlujících mechanismů by mohla být i aktivace kaliových kanálů v aferentní a eferentní arteriole. RES tedy bezprostředně zvýšil RBF, ale zvýšení GF bylo

pouze částečné. Zde lze vysvětlení hledat i v přítomném kapilárním leaku (při endoteliální dysfunkci) vedoucím ke snížení tvorby glomerulárního filtrátu. Bylo však prokázáno, že RES snižuje renální vaskulární rezistenci při sepsi, a tím významně ochrání tubulární buňky při hemodynamické (prerenální) formě AKI. Tento účinek byl prokázán i za 12 a 18 hodin.

Peritubulární kapilární hypoperfuze vede k rozvoji hypoxického pro-oxidačního mikroprostředí spojeného s tvorbou RNS. Jejich účinkem jsou poškozovány tubulární buňky, porušen tubulo-glomerulární feedback s regulací GF a poškozující poruchou mikrocirkulace. RES účinkuje jako scavenger peroxynitratu v tubulárních buňkách. Uplatňuje se zřejmě i nepřímý účinek v ovlivnění tvorby superoxidu. Dlouhodobý účinek RES lze vysvětlit i rolí jeho metabolitů (glukuronidy, sulfáty). Nově byl prokázán pozitivní účinek RES na funkci mitochondrií a jejich ochranu aktivací deacetylázy sirtuinu 1.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Akutní renální selhání vzniklé v důsledku sepsy gram-negativními bakteriemi je onemocnění závažné, obtížně léčitelné, a proto často končí fatálně. Vyskytuje se v případech endotoxémie, kdy se endotoxin váže na endotel a leukocyty, kaskádově stoupá tvorba a uvolňování cytokinů do oběhu spojených s periferní vaskulární rezistencí, hypotenzí až septickým šokem. Ve světle multiorgánové dysfunkce představuje AKI určitou hádanku: přes těžký funkční nálezy jsou morfologické změny tubulárních buněk zprvu nevelké a potenciálně reverzibilní. Při poklesu MAP klesají i hodnoty RBF a GF, ale tyto markery AKI se objevují i při stabilním TK. Navíc, zvýšená hodnota dusíkatých katabolitů se objevuje při endotoxémii *E. coli* i při normálním RBF. V některých případech lze volumovou expanzí v časné fázi obnovit GF, ale v řadě případů se přesto AKI rozvine. Je tedy zřejmé, že endotoxinová sepsa přímo poškozuje ledviny, i když je poškození zprvu mírné (depolarizace tubulárních buněk, v moči přítomná časná enzymurie), a tedy ve většině léčených případů potenciálně reverzibilní. Je zcela zřejmé, že čím dříve léčebný postup začne, tím je jeho účinek výraznější.*

Hlavní otázkou patofyziologického mechanismu poškození je, zda tubulární léze je důsledkem poruchy mikrocirkulace, či primární tubulární léze. A dále, zda poškození je způsobeno přímo endotoxinem, či průvodní zvýšenou produkcí cytokinů (především TNFα), event. i jejich synergismem (endotoxin může přímo indukovat tvorbu TNFα v tubulech).

Holfthoff a spol. v této práci objasnili některé renální vaskulární aspekty sepsy a peritubulární perfuze. V experimentálním modelu podávali intraperitoneálně rostlinný polyfenol resveratrol (RES). Prokázali úpravu snížené hodnoty RBF a částečné zvýšení GF v modelu bakteriální sepsy při cecální ligaci s punkcí. Léčba RES vedla ke snížení tubulárního oxidačního stresu, zvýšení průtoku krve kapilárním řečištěm a snížení toxického vlivu reaktivních dusíkatých metabolitů (RNS). Tubulární epitelie byly ochráněny od vzniku poruch kartáčového lemu, fokální vakuolizace a apoptózy až nekrózy buněk. Na základě těchto dat autoři podporují závěry, že resveratrol ochraňuje tubulární buňky při sepsi především snížením aktivity reaktivních dusíkatých metabolitů (peroxynitrát, iNOS). Maximálního účinku bylo dosaženo při podání intraperitoneálním, perorálním podání – i když v navýšené dávce – mělo účinnost menší.

S jiným vysvětlením přicházejí Tran a spol. Na základě svých experimentálních studií usuzují, že primární determinantou pro průběh septického AKI je poškození tubulárních buněk endoto-

xinem (lipopolysacharid) vedoucí k závažné mitochondriální dysfunkci. Snižuje se PPAR- γ koaktivátor-1 α (PGC-1 α), tj. regulátor mitochondriální biogeneze a také aktivita genů kódujících proteiny nezbytné pro oxidační fosforylaci. Klesá i funkce cytochromové oxidázy a NADH dehydrogenázy v mitochondriích. Mitochondriální dysfunkce byla prokázána i v tubulárních buňkách s dosud minimálními morfologickými změnami. Autoři dovozují, že mitochondriální defekt souvisí se zvýšenou aktivitou reaktivních kyslíkových a dusíkatých metabolitů a doporučují zaměřit výzkum na vztah mezi mitochondriální dysfunkcí a rolí PGC-1 α .

Z hlediska dalšího výzkumu RES je však také potvrzen jeho pozitivní účinek na PGC-1 α , mitochondriální biogenezi a celulární antioxidační enzymy včetně sirtuinů. Další výzkum by měl přinést poznatky bezprostředně použitelné pro klinickou praxi.

Literatura

Holthoff JH, Woodling KA, Doerge DR, et al. Resveratrol, a dietary polyphenolic phytoalexin, is a functional scavenger of peroxynitrite. *Biochem Pharmacol* 2010;80:1260–1265.

Hotkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138–150.

Matějovič M, Radermacher P, Joannidis M. Acute kidney injury in sepsis: is renal blood flow more than just an innocent bystander? *Intensive Care Med* 2007;33:1498–1500.

Tran M, Tam D, Bardla A, et al. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 2011;121:4003–4014.

Wu L, Gokden N, Mayeux PR. Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1807–1815.

Tolvaptan u pacientů s autosomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin

Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease *N Engl J Med* 2012; e-pub ahead of print.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (ADPKD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin (výskyt až 1 : 400) a čtvrtou nejčastější příčinou selhání ledvin u dospělých. Ke klinickým projevům ADPKD patří arteriální hypertenze, močové infekce, nefrolitiáza, hematurie, akutní či chronické bolesti beder nebo břicha.

V tomto článku (a současně na kongresu ASN) byly shrnuty výsledky tříleté multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studie TEMPO 3/4 s tolvaptanem (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes). Studie se zúčastnilo 1 445 pacientů ve věku 18–50 let, kteří měli ADPKD a objem ledvin hodnocený MR > 750 ml. Odhadovaná clearance kreatininu musela být vyšší než 60 ml/min. Nábor pacientů probíhal v letech 2007–2009 ve 129 různých centrech po celém světě. Pacienti byli náhodně randomizováni k užívání tolvaptanu nebo placebo v poměru 2 : 1 (961 pacientů na tolvaptanu, 484 pacientů na placebo). Tolvaptan užívali dvakrát denně v postupně rostoucích dávkách (po týdnu) dle tolerance (ráno 45–90 mg, odpoledne 15–30 mg); 36 měsíců pak užívali nejvyšší dávku. MR ledvin byla provedena na začátku a poté každých 12 měsíců. Primárním sledovaným ukazatelem bylo stanovení změn objemu ledvin, sekundárními ukazateli byly renální funkce, výskyt bolestí beder, hypertenze, albuminurie.

Studii dokončilo 1 157 pacientů, z toho 77 % užívajících tolvaptan a 86,2 % placebo. V tolvaptanové větvi 55 % pacientů užívalo dávku

120 mg, 21 % dávku 90 mg a 24 % dávku 60 mg. Tolvaptan jednoznačně zpomalil nárůst objemu polycystických ledvin (2,8% vzestup volumu ledvin/rok oproti 5,5% nárůstu v placebové skupině). Největší účinek byl zjištěn po prvním roce užívání tolvaptanu. Ze sekundárních ukazatelů došlo u pacientů na tolvaptanu k významnému zpomalení poklesu renální funkce (–2,72 ml/min/1,73 m²/rok vs. –3,7 ml/min/1,73 m²/rok u kontrol). Při analýze podskupin byl tolvaptan nejúčinnější u pacientů nad 35 let, s hypertenzí a s objemem ledvin > 1 500 ml. U pacientů léčených tolvaptanem se také významně méně často vyskytovaly komplikace vázané na výskyt ADPKD (tj. bolesti v bedrech, hematurie, infekce, nefrolitiáza). Vliv na hypertenzi a albuminurii zjištěn nebyl.

Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou větvích (97,9 % ve skupině s tolvaptanem a 97,1 % v placebové skupině). Pacienti na tolvaptanu si častěji stěžovali na žízeň, polyurii, nykturii a polydipsii (u 4 % pacientů se vyskytla hypernatrémie > 150 mmol/l). Naopak pacienti na placebo častěji udávali bolesti v zádech a ledvinách, ev. hematurii a infekce cyst. U pacientů na tolvaptanu došlo častěji ke zvýšení jaterních testů (u 4,9 % vzestup ALT více než 2,5krát) a k významné hyperurikémii (dna u 2,9 % na tolvaptanu vs. 1,4 % na placebo). Jen u 0,5 % pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky v obou větvích (2× infarkt myokardu a 1× subarachnoidální krvácení se vyskytly u pacientů na placebo). Trvale muselo opustit studii pro nežádoucí účinky 23 % pacientů na tolvaptanu a 13,8 % pacientů na placebo.

Závěrem lze říci, že byl jednoznačně prokázán pozitivní účinek tolvaptanu u pacientů s ADPKD. Po 36 měsících došlo k významnému zmenšení objemu polycystických ledvin, zpomalení poklesu renální funkce a nižšímu výskytu komplikací ADPKD.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.,
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Tato studie s tolvaptanem znamená významný průlom v terapii ADPKD. Konečně budeme schopni nabídnout v blízké budoucnosti cílenou léčbu této nejčastější dědičné choroby ledvin i pacientům v České republice.

Vasopresin po vazbě na V2 receptory v distálních tubulech a sběrných kanálcích (hlavní oblasti cystogeneze) zvyšuje intracelulární koncentraci cAMP, a tím zvyšuje sekreci tekutiny do cyst. Dále cAMP aktivuje různé signální cesty, které následně zvyšují proliferaci epiteliálních buněk v cystách. Suprese vasopresinu při velkém příjmu tekutin, geneticky nebo bloádou V2 vasopresinových receptorů, zpomalila u zvířecích modelů růst cyst a progresi renální insuficience (Wang et al., 2005; Meijer et al., 2011). Ke zmenšení objemu polycystických ledvin dochází již za několik týdnů, což je dáno nižší sekrecí tekutiny do cyst (3–4% redukce objemu je patrna již za 1–3 týdny). Tolvaptan dále inhibuje proliferaci buněk v cystách, proto ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace dochází až po delším čase.

V posledních letech umožnila metoda MR sledování změn objemu cyst a ledvin v krátkém časovém horizontu. Pokles glomerulární filtrace negativně koreluje se zvětšujícím se objemem ledvin a cyst hodnoceným MR. Čím větší je objem polycystických ledvin, tím rychlejší je pokles GF (Torres et al, 2007). Změny v objemu cystických ledvin mohou být zachyceny MR již po šesti měsících. Toto zjištění umožnilo hodnocení klinických studií u ADPKD.

Ke snížení sekrece vasopresinu vede i vysoký příjem vody. Pacientům s ADPKD do stadia 3 renální insuficience (GF < 0,5 ml/s) se doporučuje příjem tekutin až okolo 4 litrů denně. Cílem je průměrná osmolarita moči 250 mosm/kg vody (Torres et al., 2009).

Již dříve proběhla tříletá studie s tolvaptanem u pacientů s ADPKD (Higashihara et al., 2011). V této studii tolvaptan také významně redukoval nárůst objemu polycystických ledvin a zpomaloval pokles glomerulární filtrace. Tato studie se však zúčastnilo pouze 63 pacientů s ADPKD a jako kontrolní skupina byla použita skupina historických pacientů s ADPKD.

V minulých letech proběhly čtyři prospektivní studie s rapamycinem. V žádné z nich nebyl prokázán jednoznačný vliv na objem polycystických ledvin ani na renální funkci. Ve studii s everolimem došlo ke zmenšení objemu polycystických ledvin, ale nedošlo ke zpomalení progresu renální insuficience (Walz et al., 2010). V menších studiích byl prokázán pozitivní vliv analogů somatostatinu na objem polycystických jater (Hogan et al., 2012). V této poslední studii došlo během dvou let k redukcí objemu jater o 6 % a zlepšení břišního diskomfortu u těchto pacientů. Tyto přípravky však jen nevýznamně ovlivnily objem polycystických ledvin a vliv na renální funkci zjištěn nebyl.

Tolvaptan je již schválen v léčbě jiných onemocnění (hypervolemická a euolemická hyponatrémie různé etiologie, SIADH). U pacientů s ADPKD však byly použity vyšší dávky tohoto léku. Pacienti s ADPKD jsou však většinou sledováni ambulantně v delších časových intervalech. Při užívání tolvaptanu bude často následovat zhoršení polyurie a zvýšená žízeň, což může zhoršovat compliance pacientů. Ambulantní lékaři zatím nemají s tímto lékem žádné zkušenosti. Tolvaptan je také velmi drahý a zatím je zvažováno jeho schválení v indikaci ADPKD v USA. Otázkou ale zůstává, kdy začít tento lék podávat. Z této studie vyplývá, že z jeho podávání nejvíce profitují pacienti nad 35 let s velkým objemem ledvin (> 1 500 ml dle MR) a s hypertenzí. Další otázkou je, jak dlouho tolvaptan pacientům podávat.

Literatura

- Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 2499–2507.
- Hogan CM, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3532–3539.
- Meijer E, Gansevoort RT, de Jong PE, et al. Therapeutic potential of vasopressin V2 receptor antagonist in a mouse model for autosomal dominant polycystic kidney disease: optimal timing and dosing of the drug. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 2445–2453.
- Torres VE, King FB, Chapman B. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:112–120.
- Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140–1150.
- Walz G, Budde K, Mannaa M et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830–840.
- Wang X, Gattone V, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846–851.

Cinacalcet a kalcifikace: příslib, který splnila až post hoc analýza studie ADVANCE

Floege J, Raggi P, Block GA, et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1916–1923.

Raggi P, Chertow GM, Urena-Torres P, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:1327–1339.

Urena-Torres P, Floege J, Hawley CM, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2012, doi: 10.1093/ndt/gfs356

Jsou prezentovány a komentovány tři články, které se věnují vztahu mezi cévními kalcifikacemi a účinky kalcimimetik. Všechny se opírají o studii ADVANCE a všechny byly publikovány v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Studie ADVANCE (A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in subjects with chronic kidney disease receiving haemodialysis, registrační číslo studie NCT00379899; Floege, 2010) byla nedávno ukončena a její výsledky detailně publikovány (Raggi, 2010), včetně navazující post hoc analýzy (Urena-Torres, 2012). Cílem bylo ověřit hypotézu, že kalcimimetika spolu s malými dávkami aktivátorů receptorů vitaminu D (VDRA) jsou s hlediska progresu kalcifikací cév méně riziková než samotné VDRA bez kalcimimetik. Podporu pro hypotézu představovala experimentální data a první klinické zprávy (Regidor, 2009).

ADVANCE byla multinárodní, multicentrická prospektivní nezaslepená randomizovaná studie dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou (vstupní iPTH > 300 pg/ml nebo wPTH > 160 pg/ml – test tzv. třetí generace) a detekovanými kalcifikacemi koronárních cév (CAC > 30 Agatstonových jednotek na vstupu do studie). Studie se celkem účastnilo 360 hemodialyzovaných pacientů (průměrný věk 61,5 let; 43 % žen, střední délka dialyzačního léčení 36,7 měsíců), 37 % mělo vstupní Agatstonovo skóre 30–399, 26 % skóre 400–999 a 37 % skóre ≥ 1 000. Pacienti byli randomizováni (v poměru 1 : 1) do dvou skupin podle léčebné strategie: kalcimimetika plus nízké dávky VDRA (ekvivalentní 6 µg parikalcitolu/týden) oproti léčbě výhradně VDRA v měnlivé dávce, avšak bez kalcimimetik (kontrolní skupina). Závěrečné laboratorní i zobrazovací vyšetření CAC bylo provedeno za 52 týdnů trvání studie. Prvních 20 týdnů probíhala tzv. titrační fáze, kdy byla nastavována léčebná dávka, poté následovalo 32 týdnů observační fáze. Primární sledovaný ukazatel byl definován jako procento změny skóre CAC za 52 týdnů oproti hodnotě CAC při zahájení studie. Z hlediska interpretace výsledků je důležité, že pro číselné vyjádření CAC byly předem zvoleny Agatstonovy jednotky (jinou možností je volumetrické skóre, viz níže).

Z hlediska interpretace výsledků jsou důležitá vyřazovací kritéria: předchozí používání kalcimimetik a/nebo nekalciových vazáčů fosfátů, dále nově zahájená léčba statiny či jinými léky snižujícími koncentraci cholesterolu či změna dávky těchto léků (vše v období 30 dní před studií) a dále závažná kardiovaskulární patologie (detaily viz protokol studie, Floege, 2010). Kalcimimetika kdykoli v předchozím období dostávalo pouze 9 % pacientů a většina v minulosti užívala kalciové vazáče fosfátů.

Skóre CAC bylo stanoveno CT metodou (MDCT) a jak bylo již uvedeno, výsledek byl podle protokolu vyjádřen v Agatstonových jednotkách (Agatston, 1990). Geometrický průměr skóre CAC na vstupu do studie byl 549 Agatstonových jednotek (95% interval spolehlivosti 480–626). Vstupní Agatstonovo skóre bylo vyšší u diabetiků, u déle dialyzovaných pacientů, u pacientů s vysokými koncentracemi PTH a u starších osob. Bylo však stanovováno i tzv. volumetrické skóre koronárních kalcifikací. Oba způsoby hodnocení CAC (Agatstonovy jednotky i tzv. volumetrické skóre) lze získat souběžně z jednoho CT vyšetření. Obě získané hodnoty spolu velmi dobře korelují, ale numerický výsledek se mírně liší, přičemž volumetrické skóre poskytuje obecně nižší hodnoty (Raggi, 2010), což bylo ve studii ADVANCE opět potvrzeno. Geometrický průměr volumetrického skóre CAC na vstupu byl 450.

V prvotním představení projektu a analýze vstupních charakteristik autoři vysvětlili, že očekávají, že studie přispěje k lepšímu pochopení role kalcimimetik v genezi a progresi cévních kalcifi-

kací. Výsledky by byly aplikovány pro optimální léčbu CKD-MBD u dialyzovaných pacientů (Floege, 2010).

Vlastní výsledky studie ADVANCE publikovali přibližně o rok později Raggi a spol. ze stejné pracovní skupiny. Koncentrace PTH se snížily, pokles byl v kontrolní skupině méně výrazný. Agatstonovo skóre (medián) se zvýšilo. Nárůst byl o 24 % (95% interval spolehlivosti -22 až +119 %) u pacientů léčených cinacalcetem plus malými dávkami VDRA. V kontrolní skupině léčené výhradně VDRA (bez kalcimimetik) se skóre zvýšilo o 31 % (medián), s intervalem spolehlivosti -9 až +173 %. Rozdíl v nárůstu CAC mezi oběma podskupinami (24 % oproti 31 %) byl těsně nad hranici statistické významnosti ($p = 0,07$). To znamená, že studie ADVANCE při své základní analýze nepotvrdila, že mezi vývojem kalcifikací nastává rozdíl. Z výsledků je navíc patrné, že progresi kalcifikací nastala v obou skupinách (!). Sice byla vizuálně menší u pacientů, kde do léčby hyperparatyreózy byl vřazen cinacalcet, rozdíl v progresi Agatstonova skóre však nedosáhl statistické významnosti.

Kalcifikační skóre CAC, jak výše uvedeno, lze vyjadřovat dvěma způsoby: Agatstonovými jednotkami a volumetrickým skóre. Předem bylo zvoleno Agatstonovo skóre. Proto se volumetrické skóre nedá použít při závěrečném hodnocení jako plnohodnotný výsledek. Přesto je vhodné ho zmínit: volumetrické skóre totiž stoupl významně méně u pacientů léčených kombinací kalcimetikum plus VDRA než u pacientů léčených samotnými VDRA (22 % oproti 30 %; $p = 0,009$). Dále bylo zjištěno, že u pacientů léčených kalcimimetiky se významně méně akcelerují kalcifikace chlopní.

Autoři se zabývali svými výsledky v dalších dílčích analýzách. Především rozčlenili skupinu pacientů léčených kalcimimetiky a VDRA na dvě podskupiny (adherence vs. non-adherence k protokolu) (Urena-Torres, 2012). Motivem této *post hoc* analýzy byla skutečnost, že v průběhu studie byly často překročeny povolené dávky VDRA. Plná adherence k protokolu byla jen u 70 pacientů, ti byli dodatečně analyzováni separátně. Jejich vstupní demografická charakteristika odpovídala celému původnímu souboru. Střední dávka kalcimimetika byla přibližně 30 μg (v týdnu 52), což odpovídalo dávce i u pacientů s překročenými dávkami VDRA. Agatstonovo skóre se u těchto „adherentních“ pacientů zvýšilo v průměru o 17,8 %, zatímco u „non-adherentních“ byl průměrný nárůst 39 %, tj. dokonce vyšší než u pacientů léčených pouze VDRA. Statistická významnost dosahuje pro skóre CAC $< 0,02$, pro volumetrické skóre je i zde ještě vyšší ($p < 0,004$).

Kromě kalcifikací koronárních arterií byly posuzovány i kalcifikace srdečních chlopní a kalcifikace hrudní aorty. Prakticky ve všech těchto lokalizacích nastala rovněž progresi, avšak byla mnohem méně vyjádřena u těch pacientů, kteří dostávali cinacalcet a VDRA v dávkách ekvivalentních maximálně 6 μg parikalcitolu za týden.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kalcifikace cév a chlopní jsou žhavým tématem současnosti. Je dokumentováno, že u pacientů v dialyzačním programu jsou extrémně výrazné, v čase a s délkou chronické dialýzy progredují a jsou spojeny s nepříznivou prognózou. Postupy, které by kalcifikace zpomalily, či dokonce zastavily jejich progresi, by (hypoteticky) mohly zmírnit kardiovaskulární morbiditu i mortalitu.

Studie ADVANCE je zaměřena výhradně na kalcifikace, nikoli na jejich klinické důsledky. Nesleduje, zda kalcifikace jsou spojeny s klinickými komplikacemi, a už vůbec nehodnotí, zda změny kalcifikací jsou, či nejsou prognosticky významné. Předpokládá však, že pokud by se podařilo najít způsob léčby sekundární hy-

perparatyreózy, který by kromě koncentrací PTH příznivě ovlivnil i kalcifikační skóre, bylo by možné tento postup využít i ve smyslu zlepšení osudu pacientů (Floege, 2010).

Co z výsledků studie vyplývá? Je toho překvapivě hodně.

Především – kalcifikační skóre se během roku sledování zvýšilo, a to v obou větvích studie. Z hlediska ochrany před kalcifikacemi tedy žádný ze zvolených terapeutických postupů není dobrý, ačkoli se významně zlepšily koncentrace PTH i fosforu. Jak je to možné? Samotní autoři tento náález příliš nekomentují. Lze však najít nejméně dva aspekty, které k progresi kalcifikací mohly přispět: překročení povolených dávek VDRA u části pacientů léčených kalcimimetiky, a zejména – výhradní zastoupení kalciových vazačů fosfátů. Za rok léčby dostali pacienti v obou větvích více než 300 g prvkového kalcia. Jistě se vstřebalo jen zčásti, ale kalciová bilance tedy nebyla negativní či neutrální. Je tedy otázkou, jak by se kalcifikace vyvíjely u vazačů bez obsahu vápníku.

Koncentrace PTH se oproti vstupním hodnotám snížily, avšak průměrné hodnoty nikdy neklesly pod 200 pg/ml a u kontrolní skupiny prakticky nikdy neklesly pod 400–450 pg/ml . Zvolené strategie tedy nebyly srovnatelné z hlediska úpravy hyperparatyreózy, což opět může mít vztah k progresi kalcifikací.

Dalším okruhem, který je vhodné zmínit, je nedodržení protokolu. Ve větvi, kde se mělo podle protokolu kombinovat kalcimimetikum (v měnlivé dávce podle tíže hyperparatyreózy) s maximálně 6 μg parikalcitolu týdně, bylo toto zastropování dávky VDRA dodrženo jen u 70 pacientů, tedy méně než u poloviny. Druhá část ve skutečnosti dostávala VDRA v dávce několikanásobně vyšší, dokonce vyšší než v kontrolní skupině (léčené jen VDRA bez kalcimimetik). Proč byl tak často protokol studie porušen? Lékaři měli za úkol léčit hyperparatyreózu. Nabízí se možnost, že tento cíl při minimálních dávkách VDRA nebylo možné splnit. Tomu však výsledky nenasvědčují: hyperparatyreóza byla nejlépe kontrolována právě ve skupině, která dostávala VDRA v malé (předepsané) dávce a k tomu kalcimimetikum.

Konečně třetí linií k zamyslení je metoda hodnocení kalcifikací. Rozdíl mezi skupinami byl statisticky nevýznamný, pokud bylo použito Agatstonovo skóre. Avšak při použití volumetrického skóre byl rozdíl v progresi kalcifikací silně statisticky významný (ve prospěch léčby s kalcimimetikem). Co to znamená? Neznámá to nic jiného, než že výsledek je prostě podmíněn zvolenou vyšetřovací metodou. Pro prezentaci dat studie ADVANCE je to nepříjemné, protože Agatstonovo skóre bylo zvoleno a priori, tudíž podle přísných pravidel kontrolovaných studií je určující metodou, vše ostatní je jen doplňující.

Zpomalení progresi kalcifikací nakonec autoři přeci jen doložili, a sice poté, co *post hoc* zpracovali samostatně podskupinu, která skutečně dodržela protokol (Urena-Torres 2012). Analyzovaných 70 účastníků s plnou adherencí k protokolu mělo stejnou kumulativní dávku kalciových vazačů fosfátů a méně než poloviční kumulativní dávku VDRA, přitom koncentrace PTH se snížila více ($p = 0,05$). *Post hoc* analýza tedy nakonec skutečně ukázala, že z hlediska cévních kalcifikací je důležité nejen to, jak úspěšně je snížena koncentrace parathormonu u sekundární hyperparatyreózy, ale také jaká kombinace léčiv a v jakých dávkách je zvolena. V každém případě je třeba mít na paměti, že ve smyslu vazačů fosfátů byli pacienti zajištěni výhradně kalciovými přípravky. Průběh celé studie a její závěry jsou zajímavé nejen pro čtenáře, ale nepochybně i pro tvůrce původního protokolu.

Literatura

Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using contrast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.

Raggi P, Chertow G, Block G, et al. Comparison of cardiovascular calcium scoring methods in the ADVANCE study. *NDT Plus* 2010;3:iii557.

Regidor MJA. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcifications in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009;71:207–213.

Vliv dialyzační metody na výsledky transplantace ledvin

Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky L, Krishnan M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:332–341.

Otázka, která z metod – zda peritoneální dialýza, nebo hemodialýza – je z hlediska výsledků následné transplantace ledvin lepší, není zatím jednoznačně zodpovězena. Cílem komentované studie bylo porovnat krátkodobé a dlouhodobé výsledky transplantace ledvin u pacientů, kteří byli před transplantací ledviny léčeni peritoneální dialýzou (PD) nebo hemodialýzou (HD).

Do studie, která probíhala v letech 2001–2006, bylo zařazeno 14 508 dospělých pacientů z transplantčního registru SRTR (Scientific registry of Transplant Recipients). Pacienti byli dialyzováni před transplantací ledvin v největším ambulantním dialyzačním řetězci v USA (Da Vita Inc.). Sledováno bylo celkem 12 416 hemodialyzovaných a 2 092 peritoneálně dialyzovaných pacientů.

Sledování bylo ukončeno úmrtím pacienta, selháním funkce štěpu nebo ukončením studie. Ke zpracování dat byla použita celá řada statistických metod – mnohorozměrná logistická regresivní analýza, analýza vybraných podskupin pacientů (Propensity score matching, PSM), Mannův-Whitneyův U test, T test, Kruskalův-Wallisův H test, ANOVA a další. Sledován byl samotný vliv dialyzační modalita na celkovou mortalitu, na kardiovaskulární mortalitu, na rychlost rozvoje funkce štěpu a na selhání funkce štěpu. Dále bylo sledováno ovlivnění výsledku dalšími parametry (tzv. case mix adjusted model), např. věkem, pohlavím, národností, přítomností diabetu, délkou dialyzační léčby před transplantací, typem pojištění, stavem, způsobem pojištění a přítomností osmi komorbidit (aterosklerózy, srdečního selhání, nádorového onemocnění, chronické obstrukční plicní nemoci a onemocnění plic, onemocnění cerebrovaskulárního aparátu, hypertenze, onemocnění periferních cév a kouření). Dále byl sledován vliv přítomnosti zánětu, malnutrice (tzv. MICS – malnutrition inflammation complex syndrome). Do statistického zpracování bylo proto zahrnuto dalších 10 parametrů, např. hemoglobin, albumin, body mass index, feritin, bikarbonát, počet leukocytů, lymfocytů aj. Další skupinou proměnných byly parametry týkající se štěpu a dárce ledviny (zemřelý versus žijící dárce, věk dárce, pohlaví dárce, titr protilátek, počet shod, délka studené ischemie).

Výsledky studie: V celém souboru 14 508 pacientů se vyskytlo 1 016 (7 %) úmrtí a 1 651 (11,4 %) selhání funkce štěpu. Medián sledování byl 717 (356–1 206) dní. Přibližná mortalita v celém souboru činila 31,2/1 000 paciento-roků. V PD skupině byla mortalita nižší (21,9/1 000 paciento-roků) než ve skupině HD (32,8/1 000 paciento-roků).

Obdobné výsledky vypluly z Kaplanovy-Meierovy analýzy. U PD skupiny bylo zjištěno lepší kumulativní přežívání, lepší kumulativní přežívání štěpu a delší kardiovaskulární přežívání. Podobné výsledky v přežívání pacientů byly i po adjustaci na přítomnost ostatních faktorů (komorbidit, parametry výživy a transplantální proměnné).

Riziko selhání štěpu bylo v obou skupinách 50,7/1 000 paciento-roků, u PD pacientů bylo nižší (42,8/1 000 paciento-roků)

než u HD pacientů (52,1/1 000 paciento-roků). Po komplexním statistickém zpracování (adjustace na demografické a sociální údaje, komorbidit, MICS – stav výživy, přítomnost malnutrice, chronického zánětu a vlastnosti a kvalitu štěpu) vyplynulo, že PD metoda samotná není zárukou delšího přežívání štěpu, výsledky byly v obou skupinách pacientů srovnatelné.

Při porovnání celkového výsledku transplantace ledvin u sledovaných skupin (selhání štěpu a mortalita) mají lepší výsledky opět pacienti na PD (58,6/1 000 paciento-roků) v porovnání s HD pacienty (76,3/1 000 paciento-roků). Avšak po přidání dalších proměnných (case mix, MICS a transplantální proměnné) ztrácí peritoneální dialýza své výhody. Jedině ve skupině pacientů s hodnotou hemoglobinu 120–130 g/l je po adjustaci na ostatní faktory metodou lepší než hemodialýza z hlediska konečných výsledků transplantace ledvin, tj. mortality a přežívání štěpu.

Závěr: Ze šestiletého sledování výsledků transplantací ledvin u 14 508 pacientů vyplývá: Pacienti léčení před transplantací peritoneální dialýzou mají nižší celkovou mortalitu a nižší kardiovaskulární mortalitu. Délka přežívání štěpu je stejná u hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů, s výjimkou pacientů peritoneálně dialyzovaných, kteří měli hemoglobin v rozmezí 120–130 g/l. Tato skupina peritoneálně dialyzovaných pacientů má lepší celkové výsledky transplantace ledvin.

KOMENTÁŘ

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

Hemodialýza a peritoneální dialýza jsou dva způsoby léčby chronického selhání ledvin, které mají dovést pacienta k úspěšné transplantaci ledvin, pokud nemůže být transplantován ještě před zahájením dialyzační léčby. Ve 20. století byla publikována celá řada prací, které srovnávaly dlouhodobé výsledky transplantace ledvin (mortalitu a dobu přežití štěpu) s výsledky krátkodobými (rychlost nástupu funkce štěpu v závislosti na způsobu předtransplantační léčby).

Výsledky dosud publikovaných studií nejsou jednoznačné. Nevýhodou těchto studií je buď malý soubor pacientů, nebo sledování jen některých ukazatelů, např. BMI, albuminu, přítomnost diabetu, pohlaví. V roce 2002 byla publikována práce Snydera a spol. Šlo o rozsáhlou studii, ve které byly hodnoceny výsledky transplantace ledvin u 22 776 pacientů. Pacienti léčení peritoneální dialýzou měli časnější nástup funkce štěpu, ale kratší přežívání štěpu. Příčinou časného selhání funkce štěpu byla častěji trombóza renální žíly (Termorshuizen et al., 2003; van der Vliet et al., 1996). Výsledkem holandské srovnávací studie z roku 2003 je stejné přežívání štěpu a mortalita v prvních dvou letech po transplantaci ledvin, v následujících letech je však vyšší mortalita a kratší přežívání štěpu u pacientů léčených před transplantací peritoneální dialýzou (Snyder et al., 2002). Zcela opačné výsledky měla studie Goldfarb-Rumyantzeva z roku 2005. V této práci autoři srovnávali celkem 92 844 pacientů léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou, přičemž pacienti léčení peritoneální dialýzou měli nižší riziko selhání funkce štěpu a úmrtí po transplantaci.

Komentovaná práce, na rozdíl od předchozích publikací, si kladla za cíl objektivizovat stav pacientů, tak aby interpretace výsledků byla co možná nejpresnější. Využila k tomu celou řadu klinických, demografických a laboratorních parametrů sledované skupiny pacientů a charakteristik dárcovského štěpu. Za připomenutí stojí i to, že jde o studii z let 2001–2006, tedy první studii, kdy se v běžné praxi používaly již nové protokoly imunosupresivní léčby, jejíž součástí bylo použití kyseliny mykofenolové, rapamycinu a indukčních režimů. Komentovaná

studie je první rozsáhlá studie, která hodnotí vliv rozličných předtransplantačních parametrů na pozdější potransplantační osud pacienta a transplantované ledviny. Ze studie jednoznačně vyplývá, že pacienti léčení před transplantací ledvin peritoneální dialýzou mají nižší celkovou a kardiovaskulární mortalitu, ale neliší se v délce přežívání štěpu. Jde o studii observační, která jednoznačně nevysvětluje, co je příčinou těchto skutečností. Zda je to fakt, že pacienti léčení peritoneální dialýzou byli mladší, s déle zachovalou reziduální diurézou, že ve skupině bylo méně diabetiků a byli dialyzováni kratší dobu. Nelze vyloučit, že pokud by se doba sledování prodloužila, mohly by být výsledky jiné. Medián sledování byl pouhých 717 (306–1 206) dní.

Komentovaná studie částečně odpovídá na otázku, která metoda léčby chronického selhání ledvin před transplantací ledvin je lepší. Pacienti léčení peritoneální dialýzou mají nižší celkovou a kardiovaskulární mortalitu ve srovnání s předtransplantačně hemodialyzovanými pacienty, délka přežívání štěpu se u obou typů léčby neliší. Platí to v prvních dvou až třech letech po transplantaci ledvin.

Literatura

- Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, et al. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis* 2005;46:537–549.
- Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1423–1430.
- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al., on behalf of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2851–2860.
- van der Vliet JA, Barendregt WB, Hoitsma AJ, Buskens FG. Increased incidence of renal allograft thrombosis after continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Transplant* 1996;10:51–54.

Řetězové transplantace ledvin v USA

Melcher ML, Leiser DB, Gritsch HA, Milner J, Kapur S, Busque S, Roberts JP, Katznelson S, Bry W, Yang H, Lu A, Mulgaonkar S, Danovitch GM, Hil G, Veale JL. Chain transplantation: initial experience of a large multicenter program. *Am J Transplant*. 2012;12:2429–2436.

Potřeba ledvin k transplantacím se stále zvyšuje. Okolo 30 % nemocných nemá vhodného žijícího dárce k transplantaci pro inkompatibilitu v krevní skupině nebo HLA. Proto byly vytvořeny léčebné protokoly, které tyto inkompatibility řeší, nicméně obsahují finančně náročné procedury. Párová výměna ledvin mezi dvěma a více inkompatibilními páry představuje elegantní řešení. Protože se ale v poslední době objevují nabídky darovat ledvinu od jinak cizích, altruistických dárců (tzv. samaritánských, v angličtině nondirected donors), začala se v některých centrech párová výměna přeměňovat v řetězové transplantace. Řetězová transplantace je zahájena, když altruistický dárce daruje ledvinu nemocnému, který má inkompatibilního dárce. Tento dárce pak může darovat ledvinu příjemci z čekací listiny (řetěz se uzavře), anebo se řetěz prodlouží tím, že dárce věnuje ledvinu dalšímu příjemci, který má inkompatibilního dárce.

Řetězová transplantace poskytuje také několik výhod oproti párové výměně. Je totiž možno vybrat nejvíce shodného příjemce. Dále, pokud jeden dárce z řetězu vypadne, neznamená to nutně nenapravitelnou chybu, protože se řetěz může dále modifikovat. Toto kontrastuje s párovou výměnou, kdy jsou operace prováděny simultánně. I když řetězové transplantace zvýší počty dárců, nejspíše panují kolem využívání altruistických dárců, systému financování, transportu orgánů mezi centry a znevýhodnění příjemců krevní skupiny 0 nebo menšin. V tomto článku jsou uveřejněny

zkušenosti s 54 řetězy, které umožnily 272 transplantací ledvin a byly organizovány pomocí multicentrického registru s cílem hledat nejvhodnější dvojice.

NKR, National Kidney Registry, je koalici 57 transplantačních programů v USA, v němž jsou obsaženy údaje o altruistických dárcích, inkompatibilních dvojicích a dokonce o kompatibilních dvojicích ochotných vstoupit do tohoto programu. Poplatky centra za vstup do registru jsou 4 950 USD za zaškolení a 2 500 USD roční poplatek. Navíc poplatky za logistiku činí 3 300 USD za uskutečnou transplantaci a 100 USD za měsíc na listině. NKR je non-profitní organizací, a tak organizace jedné transplantace kolísá v rozmezí 4 000–6 000 USD.

V registru jsou zaznamenávány údaje o věku, pohlaví, krevní skupině, HLA antigenech a HLA protilátkách vyšetřených metodami Luminex a jsou zaznamenány zakázané antigeny podle definice vlastní každému centru. Každé centrum uvádí preferenci věku dárce, transferu ledviny a transferu příjemce a akceptovatelnou anatomii. Aby virtuální cross-match byl co nejpřesnější, HLA typizace byla prováděna v antigenech A, B, C, DRB1, DRB3/4/5, DQ a DP. Všichni žijící dárce byli vyšetřeni podle kritérií Amsterodamského fóra. Složitý počítačový model následně tvoří možné řetězy, kdy na počátku je altruistický dárce a pokračuje možnými příjemci vybranými podle definovaných podmínek včetně HLA shod a upřednostnění lokálních operací. Program vybírá vhodné řetězce denně. V případě, kdy všechna zúčastněná centra souhlasí, jsou následně provedena FACS cross-match vyšetření mezi dvojicemi v příjemcovském centru. Pokud jsou všechna cross-match vyšetření akceptovatelná, je dokončeno vyšetření dárců. Následně je domluvena logistika operací s tím, že centrum má na vyšetření cross-match maximálně 10 dní. Operace nejsou prováděny v jeden den, ale v několika dnech. Je-li dárce z jiného centra než příjemce, cestuje za příjemcem buď dárce, anebo odebraná ledvina. Podmínky pro transport odebraných ledvin jsou stejné jako v kadaverózním programu.

Ke dni uskutečnění 272 transplantací bylo v databázi NKR registrováno 519 párů dárce/příjemce. Prvních 54 řetězů bylo vytvořeno v letech 2008–2011. Řetězy sestávaly z jedné až 21 transplantací. Nejdříve řetězy sestávaly průměrně ze sedmi transplantací a později z pěti transplantací. Transplantací z čekací listiny bylo ukončeno 47 řetězů a 7 řetězů bylo ukončeno, protože přemostující dárce (ten souhlasí s darováním později) se stal nepoužitelným (medicínské důvody a osobní rozhodnutí). V případě, kdy jeden z dárců zrušil svoje rozhodnutí v průběhu uskutečňování řetězu, byla do dvou měsíců poškozenému příjemci transplantována ledvina od altruistického dárce.

K dispozici jsou data z ročního sledování 100 nemocných. Medián koncentrace kreatininu v prvním týdnu byl 132,6 $\mu\text{mol/l}$ a medián kreatininu v prvním roce byl 114,9 $\mu\text{mol/l}$. Ledvinu, která byla transportována za příjemcem, dostalo 47 ze 100 nemocných, 14 ledvin putovalo napříč celými USA. Nebyl pozorován opožděný rozvoj funkce štěpu a funkce štěpu byla podobná jako u ostatních transplantací. Chirurgické komplikace spojené s odběrem ledvin u dárců nebyly zaznamenány.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny od žijícího dárce představují pro příjemce nejúčinnější způsob léčby nezvratného selhání ledvin. Především proto, že je možné transplantaci uskutečnit ještě před zahájením dialyzační léčby, tzv. preemptivně. Ale i pokud je transplantována ledvina později, je její kvalita zaručena přísným vyšetřením zdravotní způsobilosti dárce. Výsledky programu transplantací ledvin od kadaverózních dárců jsou silně poznamenány špatnou kvalitou tzv.

marginálních dárců (správně dárců s rozšířenými kritérii: věk > 60 let anebo mladší dárci s hypertenzí, vyšší koncentrací kreatininu či cévní mozkovou příhodou jako příčinou smrti). V ledvinách těchto dárců bývají častěji přítomny strukturální změny a transplantace a alloimunitní poškození preexistující lézi dále zhorší.

Také proto byl letošní Světový den ledvin věnován podpoře transplantací od žijících dárců a o aspektech transplantační problematiky se diskutovalo mezi nefrology i laickou veřejností. Jedním z důsledků pokračující kampaně na podporu transplantací od žijících dárců je zvyšující se počet dvojic, u nichž není transplantace z biologických důvodů možná, buď pro ABO nebo HLA inkompatibilitu (tj. přítomnost protilátek příjemce proti antigenům dárce). Pokud je těchto dvojic jenom několik, představuje párová výměna jednoduchý způsob, jak transplantace uskutečnit. V ČR v IKEM bylo dosud provedeno sedm párových výměn (14 transplantací). Pokud je inkompatibilních dvojic málo k nalezení vhodných dvojic, je možno provést ABO inkompatibilní transplantace. V tomto případě je měsíc před transplantací aplikován rituximab (anti-CD20 monoklonální protilátka), 14 dní před operací je zahájena imunosupresivní léčba a týden před transplantací jsou prováděny selektivní imunoabsorpce, kdy jsou vychytávány protilátky proti krevní skupině dárce tak dlouho, až jejich titr klesne na méně než 1 : 8. Před transplantací jsou ještě podány intravenózní imunoglobuliny. Tento švédský protokol (Genberg et al., 2008) se nyní v Evropě široce používá a na rozdíl od protokolů v Japonsku a v USA je považován za bezpečný. V IKEM jsme dosud provedli čtyři ABO inkompatibilní transplantace a jejich výsledky jsou pro nás povzbuzením. V případě HLA inkompatibility případů v úvahu desenzitizace pomocí některého z publikovaných protokolů (Marfo et al, 2011) (nejčastěji rituximab a IVIG), nicméně nehledě na krátkodobé úspěchy jsou často pozorovány chronické protilátkami zprostředkované rejekce, a osud graftů tak není vůbec jistý. Tyto transplantace se v ČR dosud neprovádějí a je určitě výhodnější počkat na kompatibilního kadaverózního dárce, pokud takováto naděje existuje. Je-li inkompatibilních dvojic více a přihlásí-li se altruistický dárce, existuje možnost sestavení řetězu transplantací, jak je popsán

v komentované studii. V IKEM byla první řetězová transplantace provedena v listopadu 2012 a sestávala ze šesti transplantací, řetěz byl ukončen transplantací příjemce z čekací listiny. Ten měl také nejvyšší shodu v HLA antigenech s dárce, protože byl vybrán podle běžných kritérií jako první ve výběru. Ostatní dvojice měly shody v HLA pouze nahodilě, dva příjemci podstoupili retransplantaci. Aby byl výsledek řetězových transplantací co nejlepší, je třeba věnovat pečlivou pozornost vyšetření všech dostupných HLA antigenů u dárců a příjemců a protilátek u příjemce. Je to koneckonců naznačeno v komentovaném článku – HLA typizace byla provedena detailně ve všech dostupných antigenech. V ČR takováto typizace zatím není dostupná. Tento přístup samozřejmě zvyšuje finanční nákladnost hlavně předtransplantačních vyšetření a dále komplikuje i tak složitou logistiku řetězové transplantace.

Závěrem lze konstatovat, že rozšíření povědomí o transplantacích od žijících dárců zvyšuje počty inkompatibilních dvojic, pro které již existují řešení (Segev et al., 2005). V současnosti bychom měli analyzovat dlouhodobé výsledky HLA neshodných transplantací od žijících dárců (mezi partnery, párové výměny a řetězové transplantace), abychom byli přesvědčeni o jejich zjevných výhodách oproti transplantacím ledvin od kadaverózních dárců. Bylo již doloženo, že výsledky transplantací od žijících dárců s pěti a šesti neshodami mají horší výsledky (Rizzari et al., 2011). Transplantace kadaverózních ledvin jsou na rozdíl od jiných států u nás stále dobře dostupné, medián čekací doby je kratší než jeden rok. Pacienti by ale měli vědět, že jim může být nabídnuta ledvina, která nemusí fungovat tak dlouho, jak by si přáli.

Literatura

- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85:1745–1754.
- Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:922–936.
- Rizzari MD, Suszynski TM, Gillingham KJ, Matas AJ. Consideration of donor age and human leukocyte antigen matching in the setting of multiple potential living kidney donors. *Transplantation* 2011;92:70–75.
- Segev DL, Gentry SE, Warren DS, Reeb B, Montgomery RA. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. *JAMA* 2005;293:1883–1890.

KASUISTIKA

Renální insuficience na podkladě sarkoidózy

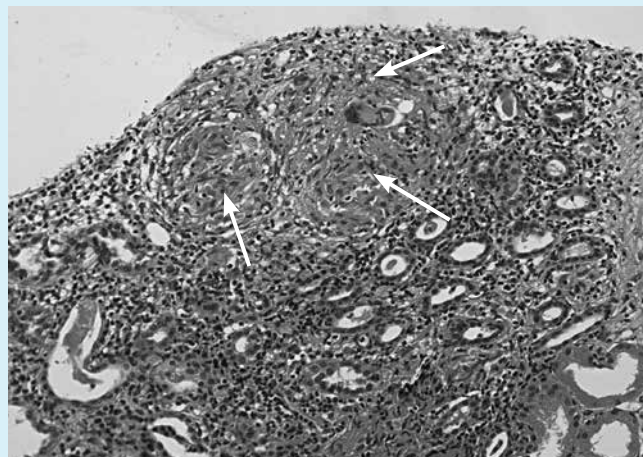
MUDr. Anna Pöpperlová
1. interní klinika, FN Plzeň

Šestatřicetiletý nemocný byl přijat k hospitalizaci pro asi dva měsíce trvající zvýšenou únavu s váhovým úbytkem 15 kg, progredující námaňovou dušnost, „bolesti ledvin“ a časté nucení na močení. Dle anamnézy byl dosud bez interního onemocnění, bez trvalé medikace, od roku 2008 léčen pozitivním přetlakem pro těžkou obstrukční spánkovou apnoei. Laboratorně dominovala pokročilá renální dysfunkce (stadia 4/5 dle K-DOQI) s polyurií (sérové koncentrace kreatininu 488 μmol/l a urey 17,4 mmol/l), hyperkalcémií (Ca 2,69 mmol/l) a hyperfosfatémií (P 1,64 mmol/l). V močovém sedimentu byla přítomna mikroskopická hematurie a proteinurie (0,25 g/l), stav nebyl doprovázen hypertenzí ani změnami v krevním obraze. Dle sonografického vyšetření byly ledviny popsány jako významně zvětšené (okolo 145 mm) s nehomogenním parenchymem a s neostrou hranicí mezi kůrou a dřením. Na rutinním skiagramu plic byly nalezeny zvětšené hily, hlavně vpravo,

kde bylo navíc vyjádřeno podezření na přítomnou lymfadenopatii. K upřesnění nálezu bylo indikováno HRCT vyšetření plic a mediastinu s nálezem mnohočetných zvětšených lymfatických uzlin v mediastinu a plicních hilech a mikronodulárního intersticiálního rozsevu v plicním parenchymu svědčícího pro pokročilé postižení plic sarkoidózou (obr. 1). K verifikaci renálního postižení sarkoidózou byla provedena biopsie ledviny. Biopsické vyšetření prokázalo fyziologické glomeruly a tubuly, ale fibrózní rozšířené intersticiium se zánětlivou celulizací a nálezem několika granulomů s obrovskými mnohojadernými buňkami se Schaumanovými inkluzemi (obr. 2). Materiál byl hodnocen jako diagnostický, odpovídající diagnóze sarkoidózy, s nutností vyloučení přítomnosti mykobakterií pomocí metody PCR. Nemocný byl k dalšímu vyšetření předán na kliniku TRN, kde bylo provedeno bronchoskopické vyšetření s punkcí subkarinní uzliny a s odběrem vzorku z brochoalveolární laváže



Obr. 1 HRCT vyšetření plic, je patrný mikronodulární intersticiální rozsev



Obr. 2 Biopsický nálezní v ledvině – šipkou označeny granulomy, barvení HE, zvětšení 400x

k pneumoimunologickému vyšetření. Tkáň uzliny se však nepodařilo získat a vzhledem k pozitivnímu histologickému průkazu z biopsie ledvin se již nová biopsie uzlin neprováděla. Tuberkulínové testy (QuantiFERON a Mantouxova zkouška) nesvědčily pro aktivní TBC. Funkční vyšetření plic prokázalo lehké snížení difúzní kapacity, ale vyloučilo ventilační poruchu, bylo vyloučeno oční postižení sarkoidózou a postižení drobných kostí rukou.

Po kompletaci všech výsledků vyšetření a po vyloučení onemocnění tuberkulózou byla zahájena kortikoterapie methylprednisolonom v dávce 32 mg/den s výraznou regresí zvětšených plicních hilů i oboustranné diseminace dle kontrolního skiagramu plic po měsíci trvání léčby. Dávka methylprednisolonu byla po měsíci snížena na 24 mg/den. S odstupem jednoho roku od zahájení léčby bylo provedeno kontrolní CT vyšetření plic a mediastina, kde byl mikronodulární rozsev v intersticiu kompletně v regresi, mediastinální uzliny byly zmenšeny, bez nálezu zvětšených uzlin v plicních hilech. Renální funkce se po zahájení terapie reparaovala a byla stabilní se sérovou koncentrací kreatininu okolo 129 $\mu\text{mol/l}$ (chronické onemocnění ledvin funkčního stadia 2/5 dle K-DOQI), bez patologického nálezu v močovém sedimentu. Pacient byl předán do péče spádové nefrologické ambulance. Po 15 měsících byla terapie kortikosteroidy ukončena. Nicméně s odstupem dalších 10 měsíců bylo nutné pro zhoršení dechových symptomů při relapsu základního onemocnění imunosupresivní terapii znovu zahájit – je podáván methylprednisolon v kombinaci s azathioprinem v redukované dávce. T. č. při kombinované imunosupresivní terapii přetrvává chronické onemocnění ledvin stadia 3–4/5 dle K-DOQI, sérové koncentrace kreatininu se pohybují okolo 240 $\mu\text{mol/l}$ a proteinurie se pohybuje v rozmezí do 1 g/24 hodin, přetrvává hyperkalcémie (2,75 mmol/l).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika, FN Plzeň

Sarkoidóza je multisystémové zánětlivé onemocnění nejasné etiologie s typickou formací nekaseózních epitelioidních granulomů v postižených tkáních. Včasná diagnóza není jednoduchá, literárně se popisuje prolongovaný vyšetřovací proces před stanovením diagnózy sarkoidózy u většiny pacientů (Iannuzzi et al., 2011). Podobně u prezentovaného případu předcházely dva měsíce progredující dušnosti a únavy nerozpoznané příčiny. Nejčastějším postiženým orgánem jsou plic a hilové uzliny, což je popisováno u 90 % pacientů se sarkoidózou. V souladu s tím byl v kasuistice udáván nálezní na HRCT plic a mediastina s průka-

zem symetrické hilové adenopatie jakožto typické postižení uzlin u sarkoidózy na rozdíl od asymetrického postižení hilových uzlin či samostatného postižení mediastinálních uzlin, které by naopak měly směřovat diagnostiku jiným směrem (Iannuzzi et al., 2011). Poměrně překvapivý je údaj o normálním funkčním plicním vyšetření přes udávanou dušnost a obvyklý průkaz restriktivní ventilační poruchy u pacientů se sarkoidózou. Naopak další charakteristický nálezní snížené difúzní kapacity byl v mírné formě přítomen. Z dalších typicky postižených oblastí u sarkoidózy je třeba zmínit především kožní léze (minimálně u 30 %), oční postižení obvykle s nálezem chronické přední uveitidy (25 % nemocných), obtížně diagnostikovatelné, ale prognosticky závažné postižení srdce (25 % nemocných) a neurosarkoidózu (až 25 %) (Iannuzzi et al., 2011; Mehta et al., 2008).

Závažné renální postižení není u pacientů se sarkoidózou časté. Nejčastěji jsou přítomny ledvinné kameny (u 10 %), případně obraz nefrokalcinózy vyplývající z perzistující hyperkalcémie a hyperkalciurie. Hyperkalciurie je však běžná a je důsledkem produkce 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylázy sarkoidálními makrofágy a následné konverze vitaminu D na aktivní 1,25 dihydroxyvitamin D (Iannuzzi et al., 2007). Selhání ledvin z důvodu granulomatózní nefritidy je velmi vzácné, byť kasuisticky jsou tyto případy popisovány dokonce se současnou vaskulitidou (Agrawal et al., 2012). Je zajímavé, že sarkoidóza může přes imunosupresivní léčbu recidivovat i v transplantované ledvině, a to nejen po vysazení steroidů, ale i při pokračování standardní trojkombinační imunosuprese (Kukura et al., 2004; Vargas et al., 2009).

Prezentovaná kasuistika ukazuje jednak nutnost zvažovat v rámci diferenciální diagnostiky i vzácné příčiny selhání ledvin a rovněž vyzdvihuje význam renální biopsie. Přestože plicní léze a hilová lymfadenopatie mohla společně s transbronchiální biopsií uzliny rovněž vést k diagnóze sarkoidózy, byla renální biopsie při těžké poruše funkce ledvin plně indikovaná a schopná odlišit vzácnou granulomatózní intersticiální nefritidu od běžnější nefrokalcinózy. V souladu s doporučeními byl nemocný léčen iniciálně monoterapií kortikoidy s velmi dobrým efektem na plicní léze i reparaci renální funkce. Rovněž celková doba léčby kortikoidy (15 měsíců) koresponduje se současnými znalostmi (Iannuzzi et al., 2011). Přesto popisovaný případ s recidivou plicního onemocnění a nové významné renální insuficience ukazuje na závažnost některých forem sarkoidózy. Na druhou stranu je třeba zdůraznit, že většina pacientů se sarkoidózou se manifestuje lehčí formou onemocnění a nevyžaduje léčbu. K remisi dochází u dvou třetin postižených bez dalších následků. Další klinický

vývoj u nemocného není znám. K léčbě relapsu byla plicním specialistou a spádovým nefrologem zvolena kombinace kortikosteroidu a azathioprinu, která je uváděna jako jedna z možností (Baughman et al., 2008). Optimální léčebný postup však nebyl dosud stanoven. V randomizovaných kontrolovaných studiích byla prokázána úspěšná redukce dávek steroidů při užití methotrexatu a nadějně výsledky s infliximabem (chimerická monoklonální protilátka proti TNF α) u rezistentních forem (Baughman et al., 2000; Baughman et al., 2006).

Literatura

Agarwal V, Crispien GM, D'Agati VD, et al. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. Am J Kidney Dis 2009;59:303–308.

Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000;17:60–66.

Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:795–802.

Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008;29:533–548.

Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007;357:2153–2165.

Iannuzzi MC, Fontana MD. Sarcoidosis – clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. JAMA 2011;305:391–399.

Kukura S, Viklický O, Lácha J, et al. Recurrence of sarcoidosis in renal allograft during pregnancy. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1640–1642.

Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis. Chest 2008;133:1426–1435.

Vargas F, Gedalia A, Craver RD, et al. Recurrence of granulomatous interstitial nephritis in transplanted kidney. Pediatr Transplantation 2010;14:e54–e57.

pf 2013

Vážení čtenáři Postgraduální nefrologie,

jsme rádi, že Vám v tomto posledním letošním čísle našeho časopisu můžeme oznámit, že Postgraduální nefrologie bude vycházet i v příštím roce, a to čtyřikrát ročně. Dosud jste zásluhou generálního sponzora firmy Roche dostávali časopis pokaždé vždy pohodlně poštou. V současné době ale finanční možnosti neumožňují tisk a zaslání časopisu na Vaši adresu. Proto přejdeme na výhradně elektronickou podobu časopisu. Časopis v příštím roce bude k dispozici v pdf formátu volně ke stažení nejen na stránkách České nefrologické společnosti a České transplantací společnosti, ale jednotlivé články naleznete i na stránkách portálu *Moje medicína*. To vám umožní tisk pouze toho příspěvku, o který budete mít zájem, a to samozřejmě včetně článků z předchozích vydání. Tento způsob prohlížení časopisů a tisku vybraných článků je běžný v zahraničních periodikách, pro které má čtenář předplatné, a tak věříme, že Vás zaujme. Zkušebně bude elektronická verze spuštěna současně s vydáním tohoto tištěného čísla. Vyzkoušejte si ji na adrese <http://www.mojemedicina.cz/nefrologie/postgraduální-nefrologie>.

Členy ČNS, kteří nejsou elektronicky registrováni a chtějí dostávat elektronickou formu Postgraduální nefrologie i nadále, prosíme, aby svoji elektronickou adresu zaslali co nejdříve sekretáře ČNS na adresu vetu@medicon.cz, v případě neregistrovaných členů ČTS prosíme o totéž na adresu redu@medicon.cz.

Závěrem mi dovoluji popřát Vám klidné prožití vánočních svátků a hodně zdraví a úspěchů v roce 2013!

Ondřej Viklický,
předseda redakční rady Postgraduální nefrologie

Pozvání na 13th Prague Postgraduate Training Course in Nephrology, 25.–26. 1. 2013

Milé kolegyně, vážení kolegové,

dovolte, abychom Vás jménem organizačního výboru pozvali na tradiční postgraduální vzdělávací kurs v nefrologii **13th Prague Postgraduate Training Course in Nephrology** (Nephrology Winter School), který se bude konat ve dnech 25.–26. 1. 2013 v Kongresovém centru IKEM (Vítězská 1958/9, Praha 4). Kurs je určen pro všechny zájemce z řad nefrologů, internistů i ostatních lékařů a je organizován za podpory ERA-EDTA a ve spolupráci s DESCARTES ERA-EDTA Transplantation Working Group. Téma letošního kursu je:

„Modulation of immune response in renal disease“

Probrána budou následující témata:

1. Základní principy a monitorace imunosuprese
2. Imunosupresivní léčba u glomerulopatií
3. Imunosuprese a imunomodulace u transplantací
4. Nové léčebné strategie v transplantologii
5. Komplikace imunosupresivní léčby.

Přednášet budou přední evropští nefrologové (E. Ritz, A. Rees, R. Kain, D. Abramowicz, P. Ruggenenti, D. Jayne, U. Maggiore, R. Oberbauer, K. Budde, M. Hazzan). Účastnický poplatek se podařilo letos snížit na 25 eur (650 Kč). Přihlášky na kurs lze podat pouze elektronicky na e-mail: renata.dudkova@ikem.cz (v kopii rychlik@cesnet.cz). **Uzavírka podání přihlášek je 10. 1. 2013.** Výbor ČNS vyhlásil **25 grantů** à 2 000 Kč na podporu účasti mladých nefrologů – členů ČNS do 35 let věku. Detailní organizační informace jsou uvedeny na webu ČNS (www.nefrolog.cz).

Za organizační výbor Ivan Rychlík, Vladimír Tesař, Ondřej Viklický