

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VIII Číslo 4

Září 2010

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

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

**Doc. 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**

 **S** Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2010

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být  
kopírována ani rozmnožována za účelem  
dalšího rozšiřování v jakékoli formě či  
jakýmkoli způsobem bez písemného  
souhlasu vlastníka autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

## OBSAH

■ <i>Editorial</i> .....	46
--------------------------	----

## NOVINKY V NEFROLOGII

■ <i>Novinky v léčbě proliferativní lupusové nefritidy</i> .....	46
--	----

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

■ <i>Postižení ledvin u osob s primárním antifosfolipidovým syndromem</i> .....	49
---	----

■ <i>Rekurence lupusové nefritidy po transplantaci ledviny</i> .....	51
--	----

■ <i>Vliv tonsilektomie na progresi mesangioproliferativní glomerulonefritidy</i> .....	51
---	----

■ <i>Rituximab je v léčbě relapsu ANCA-asociované vaskulitidy účinnější než cyklofosamid</i> .....	53
--	----

■ <i>Je časné zahájení dialyzační léčby u nemocných s CKD výhodné? Studie IDEAL</i> .....	54
---	----

■ <i>Cvičení a endoteliální progenitorové buňky u hemodialyzovaných pacientů</i> .....	55
--	----

■ <i>Nový vazač fosfátů na obzoru?</i> .....	57
--	----

■ <i>Normalizace endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin je spojena se snížením cirkulujícího visfatinu/NAMPT. Nový marker endoteliálního poškození?</i> .....	58
---	----

■ <i>Další pokus o minimalizaci nefrotoxicity po transplantaci ledviny – studie SMART</i> .....	60
---	----

■ <i>Akutní poškození ledvin a prognóza pacientů s akutní závažnou hypertenzí</i> .....	61
---	----

## KASUISTIKA

■ <i>Selhání ledvin u mladého pacienta s maligní hypertenzí zachycené ve stadiu rozvinuté urémie</i> .....	63
--	----



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Vážení čtenáři,

dostáváte do rukou 4. číslo osmého ročníku *Postgraduální nefrologie*. Tento časopis vznikl v roce 2003 a za léta si našel širokou čtenářskou obec z řad českých a slovenských nefrologů. Časopis vychází zásluhou podpory společnosti Roche s.r.o. a je zdarma zaslán všem členům České nefrologické společnosti a České transplantální společnosti, navíc je volně ke stažení na webových stránkách těchto společností. V letech 2003–2006 byl editorem Š. Vítka a od roku 2007 dosud pak V. Tesař, kteří časopis vybuďovali do současné podoby a je jejich zásluhou, že je tento projekt úspěšný. Formát časopisu se v posledních letech ustálil a odpovídá jeho postgraduálnímu charakteru. Většina prostoru je věnována popisu aktuálních nefrologických studií, včetně transplantologických. Popis i komentář ke studiím tvoří členové redakční rady, kteří si někdy přizvou dalšího specialistu. Je třeba zdůraznit, že komentáře představují vlastní názory autorů podpořené citacemi literatury. Proto se autoři příspěvků zaměřují vždy na oblasti, které více znají z klinické praxe nebo ve kterých také sami publikují. Součástí časopisu jsou také krátká přehledová sdělení shrnující dosažené pokroky v jednotlivých oblastech nefrologie. Tyto přehledy, v letošním roce nazývané „Novinky v nefrologii“, jsou velmi pracné a časově náročné a je třeba poděkovat všem, kteří je připravují.

Od tohoto čísla redakční rada zařadila jako pravidelnou rubriku popisy a komentáře kasuistik. Domníváme se, že rozbor skutečných případů ještě více zdůrazní postgraduální charakter časopisu a že je čtenáři sledají užitečnými. Naším cílem je dále rozšířit počet příspěvatelů do časopisu, a to také z řad mladších kolegů. Kasuistiku zajímavého nefrologického případu může napsat kterýkoli praktikující člen ČNS nebo ČTS. Redakční rada rozhodne, zda bude kasuistika zařazena do obsahu, a určí specialistu, který ji bude komentovat. Kasuistiky by neměly být delší než dvě tiskové strany ve formátu doc nebo docx. Kasuistiky musejí nejdříve stručně popsat důvod přijetí, opravdu významné údaje z anamnézy a ze vstupního klinického vyšetření, následuje chronologický popis průběhu onemocnění včetně laboratorních a zobrazovacích metod. Poslední odstavec kasuistiky stručně shrne, jak byla diagnóza učiněna a také jak a s jakým výsledkem byl nemocný léčen. Kasuistiky zasílejte výhradně elektronicky k rukám editora (onvi@ikem.cz).

S přáním užitečného čtení *Postgraduální nefrologie*

Ondřej Viklický, vedoucí redakční rady

### NOVINKY V NEFROLOGII

## Novinky v léčbě proliferativní lupusové nefritidy

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Postižení ledvin je častou a závažnou komplikací systémového lupus erythematoses. Nová klasifikace lupusové nefritidy dle ISN/RPS (Weening et al., 2004) rozlišuje dva typy proliferativní lupusové nefritidy – fokální lupusovou nefritidu (třída III, proliferativní změny v méně než 50 % glomerulech) a difuzní lupusovou nefritidu (třída IV, proliferativní změny ve více než 50 % glomerulů). Prognóza neléčených pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou byla v polovině 20. století velmi špatná, střední doba přežití nepřesahovala dva roky (Cameron, 1999), ale v posledních 50 letech se v důsledku léčby výrazně zlepšila. Pětileté přežití pacientů s difuzní proliferativní nefritidou stoupl ze 17 % v letech 1953–1969 na 82 % v letech 1990–1995 (Cameron, 1999). Přesto stále asi u 25–30 % pacientů s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou dojde do 20 let k terminálnímu selhání ledvin, částečně jistě i v důsledku relapsů onemocnění, které se vyvinou do 10 let u 46 % pacientů (Moroni et al., 1996).

Proliferativní lupusová nefritida je velmi heterogenní onemocnění. Horší prognózu mají muži, pacienti černošského a hispánského původu, pacienti mladší než 24 let, s nižší socioekonomickou úrovní, s nízkou compliance k léčbě, pacienti se vstupně vyšší sérovou koncentrací kreatininu, s nefrotickým syndromem a nefritickým syndromem neodpovídajícím na léčbu, s těžkou anémií, hypertenzí, nízkými hodnotami komplementu, antifosfolipidovými protilátkami a vysokým indexem aktivity i chronicity v renální biopsii (Austin, 1995). Prognóza pochopitelně závisí také na typu a intenzitě léčby. Výsledky klinických studií provedené u různých populací pacientů nelze jednoduše srovnávat.

Léčba lupusové nefritidy se obvykle rozděluje na dvě fáze. Indukce je období (obvykle 3–6 měsíců) intenzivní léčby, jejímž cílem je dosáhnout u pacienta s aktivním onemocněním klinicky

významnou a pokud možno trvalou terapeutickou odpověď. Udržovací léčba je fáze méně intenzivní léčby navazující na indukci s cílem udržet remisi a zabránit vzniku relapsů, nebo alespoň snížit jejich výskyt.

Až do nedávna byly jedinou obecně akceptovanou indukční léčbou lupusové nefritidy pulsy cyklofosfamidu. Teprve nedávno se terapeutické armamentárium rozšířilo o mykofenolát mofetil, cyklosporin a biologickou léčbu zaměřenou na ovlivnění počtu a funkce B-lymfocytů.

### Indukční léčba

#### Cyklofosfamid

Indukční léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem nepochybně dramaticky zlepšila prognózu pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou. Studie National Institute of Health prokázaly v 80. a 90. letech, že kombinovaná léčba cyklofosfamidem a kortikosteroidy zvyšuje ve srovnání s kortikosteroidy samotnými pravděpodobnost dosažení remise a snižuje riziko vývoje terminálního selhání ledvin, aniž by ale ovlivnila mortalitu pacientů (Flanc, 2004). Studie NIH měly, bohužel, mnoho zásadních nedostatků – srovnávané skupiny byly malé, zahrnovaly nejen pacienty s proliferativní, ale i membranózní lupusovou nefritidou, randomizace nebyla zaslepená, pacienti byli do studií nabíráni po velmi dlouhou dobu a v časně a pozdní fázi studie byly používány (a poté srovnávány) různé způsoby léčby (s různou dobou sledování). Používané, často extrémně vysoké (mnohem vyšší než dnes) dávky cyklofosfamidu vyvolávaly u velkého počtu pacientů závažné nežádoucí účinky, včetně život ohrožujících infekcí, hemoragické cystitidy, sterility a sekundárních malignit (Bargman, 2009). Přes tyto nedostatky byla léčba vysokými dávkami intravenózního pulsního cyklo-

fosfamidu obecně akceptována jako standardní léčba lupusové nefritidy. Již od počátku 90. let byl ale opakovaně navrhován pro evropskou (méně rizikovou) populaci flexibilní režim s výrazně nižšími dávkami cyklofosfamidu (Houssiau et al., 1991). Srovnatelná účinnost nižších dávek cyklofosfamidu (6 pulsů po 500 mg) ve srovnání se standardními dávkami (8 pulsů po 1 g) z hlediska navození remise lupusové nefritidy, s výrazně nižším rizikem infekcí a gonadální toxicity, byla pro evropskou populaci prokázána ve studii Euro-Lupus (Houssiau et al., 2002). Oba režimy cyklofosfamidu měly srovnatelnou desetiletou mortalitu a stejné desetileté riziko vývoje terminálního selhání ledvin a zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu (Houssiau et al., 2010). Vysoké dávky cyklofosfamidu nejsou tedy u evropské populace účinnější, mají jen více nežádoucích účinků. Nízké dávky pulsního cyklofosfamidu se tak staly u evropských pacientů nejčastěji užívaným léčebným režimem, účinnost tohoto režimu u populací s vyšším rizikem (Afroameričanů či Hispánců) ale nebyla nikdy studována, a tedy ani prokázána.

### Azathioprin

Perorální léčba azathioprinem v dávce 2 mg/kg/den indukovala kompletní a alespoň parciální remisi u stejného počtu pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou jako pulsy cyklofosfamidu (750 mg/m<sup>2</sup>). Dlouhodobé sledování pacientů ale ukázalo, že pacienti v úvodu léčení azathioprinem měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem tendenci k vyššímu výskytu relapsů a vyšší výskyt herpes zoster. Opakované renální biopsie navíc prokázaly u pacientů léčených azathioprinem ve srovnání s cyklofosfamidem sice podobný pokles akutních zánětlivých změn (indexu aktivity), ale větší nárůst chronických sklerotických a fibrotických změn (indexu chronicity) (Grootscholten et al., 2007). Azathioprin tedy může být dnes doporučen jako indukční léčba proliferativní lupusové nefritidy pouze u mladých žen, které si velmi přejí otěhotnět a akceptují potenciálně vyšší riziko relapsů a vyšší riziko infekcí spojené s léčbou azathioprinem.

### Mykofenolát mofetil

Studie z Hongkongu (Chan et al., 2000) ukázaly, že dlouhodobá (indukční i udržovací) léčba mykofenolát mofetilem je u asijských pacientů s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou z hlediska navození remise srovnatelně účinná jako indukční léčba cyklofosfamidem a udržovací léčba azathioprinem, má ale nižší mortalitu a nižší riziko amenorey a leukopenie při srovnatelném riziku relapsů (Chan et al., 2005). Tyto slibné výsledky byly potvrzeny i v americké studii u multietnické (vysokorizikové) populace s proliferativní lupusovou nefritidou (Ginzlerová et al., 2005). V této studii byla vysoká dávka mykofenolátu (3 g denně) dokonce z hlediska navození remise účinnější než léčba pulsy cyklofosfamidu (0,5–1,0 g/m<sup>2</sup>) v měsíčních intervalech, podobně jako v čínské studii s nižším rizikem závažných infekcí a hospitalizací.

Nedávno (Appel et al., 2009) byly publikovány výsledky indukční fáze zatím největší randomizované kontrolované studie (ALMS) u pacientů s lupusovou nefritidou. K indukční léčbě mykofenolátem (cílová dávka 3 g/den, střední dosažená dávka 2,6 g/den) nebo k šesti intravenózním pulsům cyklofosfamidu (0,5–1 g/m<sup>2</sup>) v měsíčních intervalech bylo randomizováno 370 pacientů různé etnicity s lupusovou nefritidou třídy III–V. Terapeutická odpověď (včetně poklesu extrarenální aktivity onemocnění) byla dosažena u srovnatelného (56 vs. 53 %) počtu pacientů léčených mykofenolátem a cyklofosfamidem. Kompletní remise bylo v obou větvích dosaženo jen u 8 % pacientů. Obě léčebné větve se nelišily ani

výskytem nežádoucích účinků včetně infekcí. Zatímco u bělošské a asijské populace byl mykofenolát a cyklofosamid srovnatelně účinný, mykofenolát byl významně účinnější u Afroameričanů a pacientů hispánského původu.

Dle mého názoru by měl být mykofenolát mofetil na základě dostupných dat používán jako indukční léčba zejména u těch pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou, kteří nedostatečně odpovídají na cyklofosamid nebo cyklofosamid netolerují, u pacientů s vysokou kumulativní dávkou cyklofosfamidu a u mladých žen, které plánují graviditu (mykofenolát je ale nutno vysadit před otěhotněním a nelze jej užívat v graviditě).

Relativně nízké procento pacientů v remisi po šesti měsících indukční léčby ukazuje, že současná léčba stále nedokáže dostatečně, resp. zejména ne dostatečně rychle potlačit aktivitu lupusové nefritidy. Tento pomalý nástup remise může být jednou z příčin ireverzibilních změn, které mohou po mnoha letech vyústit do vývoje terminálního selhání ledvin. Je tedy zřejmé, že je stále třeba hledat další způsoby indukční léčby, které by dokázaly navodit remisi u většího počtu pacientů a za kratší dobu.

### Cyklosporin

Schopnost cyklosporinu navodit remisi a snížit histologickou aktivitu proliferativní lupusové nefritidy byla ukázána v několika malých nekontrolovaných prospektivních (Dostál et al., 1998) a retrospektivních studiích (Moroni et al., 2009).

V nedávno publikované malé randomizované kontrolované studii (Závada et al., 2010) byli pacienti s proliferativní lupusovou nefritidou randomizováni k indukční a udržovací léčbě založené buď na pulsech cyklofosfamidu, nebo na perorálním cyklosporinu. Remise byla navozena u stejného počtu pacientů v obou terapeutických větvích a nebyl zaznamenán rozdíl ani v počtu pacientů v remisi na konci doby sledování, ani v délce přežití bez relapsu nefritidy. Léčba cyklosporinem byla spojena s přechodným vzestupem krevního tlaku a reverzibilním poklesem glomerulární filtrace bez rozdílu v zastoupení infekčních komplikací.

Cyklosporin lze tak dle našeho názoru použít místo cyklofosfamidu v indukční léčbě vybraných pacientů (bělošské populace) s proliferativní lupusovou nefritidou za pečlivé monitorace krevního tlaku a renální funkce. Vzhledem k riziku chronické nefrotoxicity by léčba cyklosporinem neměla být delší než dva roky.

### Udržovací léčba

Vzhledem k vysokému riziku relapsů musejí být pacienti s lupusovou nefritidou léčeni dlouhodobě udržovací léčbou, která relapsy zcela neeliminuje, ale snižuje jejich riziko minimálně o 50 % (Mok et al., 2004). Vysazení udržovací léčby je i po velmi dlouhé době (více než šesti letech) spojeno se zvýšeným rizikem relapsů a progresu do terminálního selhání ledvin (Illei et al., 2002). Minimální délka udržovací léčby není dobře definována, obvykle se ale soudí, že by pacienti měli být v době vysazení udržovací léčby léčeni minimálně pět let a v trvalé remisi minimálně dva roky, vysazení by mělo být prováděno velmi opatrně za častých kontrol klinických i laboratorních parametrů (Grootscholten et al., 2006).

Studie NIH zavedly jako „standardní“ udržovací léčbu buď pulsy cyklofosfamidu v prodloužených (obvykle tříměsíčních) intervalech, nebo perorální azathioprin. Italská randomizovaná studie (Moroni et al., 2006) ukázala, že nízké dávky cyklosporinu (3,5 mg/kg/den) jsou jako udržovací léčba difúzní proliferativní lupusové nefritidy srovnatelně účinné jako perorální azathioprin (1,6 mg/kg/den) se stejným rizikem relapsů a srovnatelnou clearance kreatininu na konci čtyřletého sledování.

Malá americká studie (Contreras et al., 2004) prokázala u multi-etnické populace zejména černošských a hispánských pacientů, že mykofenolát mofetil je jako udržovací léčba proliferativní lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako azathioprin a účinnější (6leté přežití bez chronického selhání ledvin, přežití bez relapsu) než čtvrtletní pulsy cyklofosfamidu. Srovnatelná účinnost perorálního mykofenolátu (2 g/den) a azathioprinu (2 mg/kg/den) v udržovací léčbě proliferativní lupusové nefritidy byla nedávno prokázána i pro evropskou populaci (studie MAINTAIN – Houssiau et al., 2009). U pacientů léčených azathioprinem byl zjištěn vyšší výskyt leukopenie než u pacientů léčených mykofenolátem.

Nedávno prezentovaná data z udržovací fáze výše zmíněné studie ALMS (Wofsy et al., 2010) prokázala v udržovací léčbě lupusové nefritidy superioritu mykofenolátu (v dávce 2 g/den) ve srovnání s azathioprinem (2 mg/kg/den) vzhledem k primárnímu sledovanému parametru – času do selhání léčby (které bylo definováno jako smrt, terminální selhání ledvin, trvalé zdvojnásobení sérového kreatininu, proteinurický nebo nefritický relaps nebo nutnost změny terapie pro zhoršení renální funkce nebo exacerbaci lupusové nefritidy), a to bez ohledu na druh indukční léčby (mykofenolát nebo cyklofosfamid). Výskyt nežádoucích účinků vyžadujících léčbu (včetně infekcí) byl v obou větvích srovnatelný.

U pacientů s celoživotním onemocněním, jakým je proliferativní lupusová nefritida, potřebujeme pro indukční i udržovací léčbu více léků, které lze v průběhu léčby dle tolerance a účinnosti střídát. U bělošské populace lze zřejmě v udržovací léčbě používat se srovnatelnou účinností azathioprin a cyklosporin. Další analýza dat z udržovací fáze studie ALMS (data jsou zatím dostupná pouze ve formě abstraktu) ukáže, zda platí superiorita mykofenolátu ve vztahu k azathioprinu i pro evropskou populaci s nízkým rizikem.

### Další léky testované v léčbě lupusové nefritidy

U pacientů s lupusovou nefritidou (obvykle, ale ne výhradně refrakterních na standardní léčbu) byla v malých (obvykle nekontrolovaných) studiích zkoušena celá řada dalších léčiv, např. tacrolimus, mizoribin, leflunomid či fludarabin. V experimentálních modelech byla ukázána schopnost dalších látek (např. bortezomibu, imatinibu či irinotecanu) snížit aktivitu lupusové nefritidy. Perspektivní může být i kombinace několika imunosupresiv. Kombinace mykofenolátu a tacrolimu byla účinnější než pulsní cyklofosfamid u vysoce rizikové populace pacientů s kombinací proliferativní a membranózní lupusové nefritidy (Bao et al., 2008).

U pacientů s lupusovou nefritidou a perzistující proteinurií (> 1 g/den) přes ústup aktivity lupusové nefritidy lze dosáhnout dalšího poklesu proteinurie také inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (Tse et al., 2005).

I u systémového lupus erythematoses a lupusové nefritidy jsou velké naděje vkládány do biologické léčby cíleně zasahující do imunopatogeneze onemocnění.

Největší pozornost se zatím soustředila na ovlivnění počtu a funkce B-lymfocytů, o nichž se předpokládá, že hrají důležitou roli v patogenezi systémového lupus erythematoses. Depleci B-lymfocytů lze navodit monoklonálními protilátkami proti jejich povrchovému antigenu CD20 (rituximab, ocrelizumab) nebo CD22 (epratuzumab), funkci B-lymfocytů lze inhibovat blokádou působení faktoru aktivujícího B-lymfocyty (BLyS, BAFF) monoklonální protilátkou (belimumab) nebo solubilním receptorem (atacept). Účinnost a bezpečnost rituximabu byla hodnocena v několika (obvykle malých) nekontrolovaných observačních

studiích u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) včetně pacientů s lupusovou nefritidou, obvykle refrakterních ke standardní léčbě nebo tuto léčbu netolerujících. Rituximab navodil kompletní nebo parciální remisi u 93 % pacientů s lupusovou nefritidou (Ramos-Casals et al., 2009) a u 60–80 % pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (Melander et al., 2009), obvykle ve vztahu k depleci B-lymfocytů a vzestupu regulačních T-buněk. Relapsy byly časté, ale dobře odpovídaly na opakovanou léčbu rituximabem. Tolerance léčby byla dobrá, z nežádoucích účinků se vyskytovaly nejčastěji infekce (u 19 % pacientů) a infuzní reakce. Účinnost a toleranci léčby ale může ovlivnit vývoj protilátek proti rituximabu (HACA) a při indikaci léčby je nutno myslet na velmi malé, ale existující riziko závažných virových infekcí (progresivní multifokální leukoencefalopatie – PML).

V nedávno dokončené randomizované kontrolované studii (LUNAR) nevedlo přidání rituximabu ke kortikosteroidům a mykofenolátu u pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou k předpokládanému vzestupu kompletních remisí o 30 % (kompletní a parciální remisi dosáhlo 57 % pacientů v rituximabové větvi a 46 % pacientů v kontrolní větvi) (Furie et al., 2009). Další studie u pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (BELONG) s plně humanizovanou anti-CD20 protilátkou (ocrelizumabem) byla nedávno zastavena pro vyšší než očekávaný výskyt infekčních komplikací.

Diskrepanci mezi vysokou účinností rituximabu v retrospektivních hodnoceních léčby obvykle refrakterních pacientů s lupusovou nefritidou a nedostatečným efektem v randomizované kontrolované studii lze částečně vysvětlit etnickými rozdíly, nedostatečným počtem hodnocených pacientů a relativně krátkou dobou sledování. Relativně malý účinek rituximabu u pacientů masivně předléčených kombinací kortikosteroidů s vysokou dávkou mykofenolátu, často s nízkou aktivitou onemocnění (ve studii LUNAR), také není příliš překvapivý. Nedávno prezentovaný příznivý účinek protilátky proti BAFF, belimumabu, u pacientů se SLE (Dall'Era a Wofsy, 2010) ukazuje na principiální účinnost postupů zaměřených na inhibici funkce B-lymfocytů. Na základě dostupných údajů není jisté deplece B-lymfocytů indikována k léčbě mírných forem SLE či lupusové nefritidy. Měla by být ale dostupná ve vybraných centrech pro pacienty se SLE a lupusovou nefritidou refrakterní na současnou standardní léčbu.

### Je možné již nyní léčbu pacientů s lupusovou nefritidou individualizovat?

Lupusová nefritida je velmi heterogenní onemocnění, často s nespokojivou terapeutickou odpovědí jak z hlediska účinnosti, tak toxicity. Nedostatečná léčba může vyústit ve zvýšené riziko ireverzibilního poškození, včetně vývoje terminálního selhání ledvin, příliš agresivní léčba je na druhé straně spojena s vysokým rizikem závažných nežádoucích účinků. Konečným cílem je jisté individualizovaná léčba přizpůsobená aktivitě a prognóze pacientů. Při zvažování agresivity a druhu léčby by jistě měla být vzata v úvahu rasa a etnicita (výrazně horší prognóza u Afroameričanů a Hispánců), do budoucna jistě i řada genetických faktorů ovlivňujících intenzitu imunitní reakce, riziko vývoje terminálního selhání ledvin a také (event. již nyní) metabolismus používaných léčiv.

Léčba musí být významně modifikována při snížené renální funkci. V důsledku snížené clearance cyklofosfamidu musí být dávka cyklofosfamidu snížena u pacientů se sníženou clearance kreatininu o 25–50 %. Zkušenost s léčbou pacientů s lupusovou nefritidou a výrazně sníženou renální funkcí je zatím nedostatečná a léčba cyklosporinem by měla být používána velmi opatrně i u pacientů s jen lehce sníženou renální funkcí.

Délka a intenzita léčby by měla být přizpůsobena vstupnímu poklesu proteinurie (akcentována nebo změněna u pacientů, u nichž nedojde během 3–6 měsíců k dostatečnému poklesu proteinurie).

Největším problémem optimální individualizace léčby lupusové nefritidy je nedostatek adekvátních biomarkerů. Z běžně vyšetřovaných autoprotilátek jsou antifosfolipidové protilátky spojeny se zvýšeným rizikem vývoje chronické renální insuficience a vzestup anti-C1q protilátek se zvýšeným rizikem relapsu lupusové nefritidy.

Některé nedávno identifikované možné markery aktivity (hepcidin, TWEAK, NGAL, MCP-1, transferin) či nepříznivé prognózy (L-FABP) lupusové nefritidy musejí být nejprve validovány na dostatečně velkých prospektivně sledovaných souborech pacientů.

## Závěry

V současné době dostupná („standardní“) léčba dramaticky zlepšila prognózu pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou, odpověď pacientů na současnou indukční léčbu je ale velmi pomalá, relapsy na současnou udržovací léčbě jsou časté, léčba je často komplikována závažnými nežádoucími účinky a podstatná část pacientů přes léčbu pomalu progreduje do terminálního selhání ledvin. Nové léky jak pro indukční, tak udržovací fázi onemocnění jsou velmi potřebné. Kromě zavedení mykofenolát mofetilu do standardní léčby lupusové nefritidy lze očekávat i širší použití cílené biologické léčby u refrakterních pacientů. Identifikace spolehlivých markerů aktivity a prognózy a širší spektrum dostupných léčiv by mělo do budoucna umožnit výrazně větší individualizaci léčby.

## Literatura

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.
- Austin HA 3<sup>rd</sup>, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620–1628.
- Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V + IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001–2010.
- Bargman JM. How did cyclophosphamide become the drug of choice for lupus nephritis? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:381–384.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–424.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Dall'Era M, Wofsy D. Belimumab for systemic lupus erythematosus: breaking through? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:124–125.
- Dostal C, Tesar V, Rychlik I, et al. Effect of one year cyclosporine A on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998;7:29–36.

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197–208.

Furie R, Looney R, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study (abstract no. 1149). American College of Rheumatology National Meeting 2009; 2009 Oct 17–21; Philadelphia (PA).

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–2228.

Grootholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924–937.

Houssiau FA, D'Cruz DP, Haga H-J, et al. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991;1:31–35.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–2131.

Houssiau F, D'Cruz DP, Shirish R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for maintenance immunosuppression of proliferative lupus nephritis: results of a randomized trial (MAINTAIN). *Arthritis Rheum* 2009;60:S429 (abstr. 1150).

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61–64.

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

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

Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46:995–1002.

Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579–587.

Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2259–2268.

Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al. „Nephritic flares“ are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;50:2047–2053.

Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925–932.

Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:15–20.

Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–776.

Tse KC, Li FK, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005;14:947–952.

Weening JJ, D'Agati V, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–250.

Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, et al. Aspreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010, 19 (Abstr. Suppl.): 27 (abstract CS12.5).

Zavada J, Pesickova SS, Rysava R, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010; Jul 6 [Epub ahead of print].

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

### Postižení ledvin u osob s primárním antifosfolipidovým syndromem

Simico RA, Cavazzana I, Nuzzo M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin JASN* 2010;65:1211–1217.

**A**ntifosfolipidový syndrom (APS) je charakterizován přítomností triády, do které patří: a) přítomnost trombotických příhod, b) opakované potraty u žen ve fertilním věku, c) pozitivita protilátek (antikardiolipinových a/nebo pozitivita lupus antikoagulantů a/nebo protilátky proti  $\beta_2$ -glykoproteinu 1). Přestože byl APS poprvé popsán jako komplikace u žen se systémovým lupus erythematosides, vyskytuje se více než 50 % případů bez souvislosti s jinou autoimunitou, a jde tedy o primární APS (PAPS).

Za klasické renální postižení při PAPS se považují různé formy trombotického postižení ledvin, kam řadíme především infarkt ledviny, stenózu renální arterie, trombózu renální žíly nebo postižení

charakteru trombotické mikroangiopatie (TMA), podobné tomu, které se vyskytuje při TTP/HUS. Tyto cévní změny lze pozorovat na všech úrovních vaskulatury ledvin, od renální tepny až po aferentní arteriolu. Výsledkem je ischemický kolaps glomerulů bez depozice imunokomplexů, a tedy s negativní imunofluorescencí v renální biopsii. Nochy a spol. použili v roce 1999 označení „antifosfolipidovými protilátkami zprostředkovaná nefropatie“, která může mít akutní formu, charakterizovanou přítomností TMA, a chronickou formu, pro kterou je typická postupná stenotizace/obliterace cévního lumen s jejím konečným uzávěrem (Nochy, 1999). Postupně se ale objevovaly práce, které ukázaly, že u APS se vyskytují změny asociované nejen s cévním postižením ledvin, ale že se zde vyvíjí celá řada glomerulonefritid (GN), jako jsou membranózní GN, minimální změny glomerulů/FSGS, C3 nefropatie a dokonce pauciimunitní srpkovitá nefritida. Výskyt renálního postižení při APS se liší mezi jednotlivými malými soubory (2–5 %), ale lze předpokládat, že je podstatně vyšší. Řada nemocných totiž nepodstupuje renální biopsii z důvodu malých močových náleží, trombocytopenie a probíhající antikoagulační léčby.

Cílem komentované práce bylo retrospektivně (za období 1985–2008) vyhodnotit soubor 160 nemocných ze dvou velkých severoitalských měst (Brescia a Milána) s prokázaným PAPS a zmapovat zde výskyt renálního postižení. Diagnóza APS byla postavena na základě klasifikace z roku 1999 dohodnuté na mezinárodní konferenci v Sapporu: minimálně jedno klinické kritérium (cévní trombóza či problémy se ztrátou plodu či předčasnými porody) a jedno laboratorní kritérium (pozitivita protilátek antikardiolipinových a/nebo pozitivita lupus antikoagulans a/nebo protilátky proti  $\beta_2$ -glykoproteinu 1); nemocní se sekundárním APS nebyli do souboru zařazeni. Renální postižení bylo definováno jako přítomnost CKD s kreatininem  $> 1,4$  mg/dl ( $123 \mu\text{mol/l}$ ) a/nebo abnormálním močovým nálezem (proteinurie  $> 0,3$  g/den s/bez mikroskopické hematurie). Nálezy musely být pozitivní opakovaně. Renální funkce byly kontrolovány minimálně jednou ročně a sledování skončilo poslední pacientovou návštěvou nebo jeho úmrtím. Z imunologických parametrů byly vyhodnocovány: ANAb, anti-dsDNA, ENA, ACLA, anti-B2GPI a LA.

Ze souboru 160 nemocných bylo 140 žen, průměrný věk byl  $35 \pm 12$  let a průměrná doba sledování byla  $8,3 \pm 7,1$  roku. U 41,2 % pacientů se onemocnění manifestovalo trombotickou příhodou, u 39,4 % aborty a u 19,4 % byla zaznamenána obě tato kritéria.

Renální postižení se vyskytlo u 14 pacientů (8,7 %), jejichž průměrný věk byl o něco vyšší, než v celém souboru (41,8 roku). Všichni nemocní měli proteinurii, nefrotická byla u pěti ze 14. Čtyři ze 14 nemocných měli CKD stupně 3, u dvou pacientů se onemocnění manifestovalo jako akutní renální selhání. U osmi ze 14 pacientů byla zaznamenána hypertenze. Lupus antikoagulans byl pozitivní u 12 ze 13 nemocných, ACLA (IgG/IgM) byly pozitivní u 12 ze 14 nemocných a anti-B2GPI u 10 ze 13 pacientů.

Pokud se porovnály skupiny nemocných s nefropatií a bez nefropatie, bylo zjištěno, že nemocní s renálním postižením mají výrazně častěji pozitivní LA (82,3 vs. 48,9 %,  $p = 0,0068$ ). V přítomnosti ostatních protilátek nebyl větší rozdíl. Pacienti s renálním postižením měli také výrazně častěji aktivovaný komplement se snížením C3 složky (35,7 % v porovnání s jen 9,7 % u nemocných bez nefropatie), C4 (42,8 vs. 5,2 %,  $p < 0,001$ ) a CH50 (50 vs. 10 %,  $p = 0,002$ ).

Deset ze 14 nemocných podstoupilo renální biopsii, při níž byla nalezena: membranózní GN u čtyř, membranoproliferativní GN u dvou, TMA u dvou a chronická vaskulární léze (vaskulopatie) v rámci APS u dvou nemocných. Nemocní s membranózní GN měli atypicky depozita imunokomplexů i v mesangiu a subendoteliálním prostoru, pozitivní byla i imunofluorescence proti složce komplementu C1q. Glomerulonefritida s membranoproliferativními rysy měla podobné znaky jako lupusová nefritida IV. typu, ale s výrazně slabší imunofluorescencí. Postižení v rámci chronické vaskulopatie při APS se manifestovalo především sníženou renální funkcí, proteinurií do 1 g/den a hypertenzí. Pokud byla přítomna TMA, pak byla spojena s akutním renálním selháním (ve dvou případech). Nemocní s prokázanou GN v biopsii byli léčeni kombinací kortikosteroidů a perorálního cyklofosfamidů, což vedlo u všech minimálně k parciální remisi onemocnění. Všech 14 nemocných bylo trvale antikoagulováno. Žádný z dlouhodobě sledovaných nemocných s renálním postižením (12/14) nedospěl během sledovaného období do selhání ledvin, ani u něj nedošlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Šest ze 12 nemocných bylo v kompletní remisi a 6/12 v parciální remisi onemocnění. U dvou nemocných se v průběhu 13 a 18 let od stanovení diagnózy PAPS vyvinul manifestní SLE.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Nesporným přínosem této práce je skutečnost, že šlo o mapování přítomnosti renálního postižení u poměrně velkého souboru nemocných s PAPS ve snaze zjistit incidenci renálního postižení u PAPS a převažující nálezy. Celkem pochopitelná je skutečnost, že šlo o retrospektivní data, jelikož je třeba si uvědomit, že takto velký soubor nemocných se sbíral 23 let, což je z hlediska prospektivní studie dosti obtížně realizovatelné.*

*Incidence renálního postižení v tomto souboru nemocných byla 8,7 %, což je o něco více, než uváděly dřívější práce (Cervera, 2002). Důvodem může být skutečnost, že nemocní byli sledováni zejména na nefrologických a revmatologických pracovištích, kde se renální parametry systematicky vyšetřovaly a kontrolovaly. Incidence renálního postižení by pravděpodobně byla ještě vyšší, pokud by se hranice kreatininu u nemocných s pravděpodobným renálním postižením posunula níže (zde jako hraniční brány sérové koncentrace kreatininu  $> 1,4$  mg/dl [ $123 \mu\text{mol/l}$ ], což u souboru převážně mladých žen může znamenat pokles GF na úroveň CKD stadia 3). Odhad GF nebyl, bohužel, proveden.*

*U skupiny nemocných s katastrofickým APS byla incidence renálního postižení 18 % a manifestovala se zejména jako akutní renální selhání (Cervera, 2009). Šlo ale o velmi těžké průběhy APS často s multiorgánovým postižením. O tom svědčí i fakt, že 44 % nemocných na katastrofický APS zemřelo. Stabilizaci či remisi onemocnění bylo možné dosáhnout pouze kombinovanou léčbou, která zahrnovala antikoagulační léčbu, kortikosteroidy a plazmaferézy či intravenózní imunoglobuliny.*

*Jednoznačně nejčastější glomerulonefritidou u nemocných s PAPS je membranózní GN. To potvrzují i jiné práce, které se snažily detekovat renální postižení u nemocných s PAPS. Tyto nemocné je potřeba velmi pečlivě hlídat, neboť mají vyšší riziko než ostatní, že se u nich v průběhu sledování vyvine nějaké autoimunitní onemocnění, především SLE. Podobně jsou na tom ti nemocní, kteří měli v renální biopsii nález membranoproliferativní či anti-C1q pozitivní nefropatie. Určitou výhodou GN asociovaných s PAPS je, že poměrně pomalu progredují do selhání ledvin, tedy jsou-li včas diagnostikovány a správně léčeny, zůstává renální funkce poměrně dlouhou dobu stabilizovaná. Poměrně zajímavým zjištěním z jiné studie publikované stejným autorským kolektivem je fakt, že 77 % nemocných s PAPS mělo vysoce pozitivní antinukleosomové protilátky, které jsou typické pro SLE (Andreoli, 2008). Přítomny byly protilátky jak ve třídě IgG, tak IgM. U části nemocných se po dlouhodobém sledování nakonec vyvinul SLE.*

*Zajímavé je i sdělení polských autorů, kteří se zabývali výskytem některých antifosfolipidových protilátek v závislosti na renální funkci nemocných se sekundárním APS při systémové sklerodermii. Autoři zjistili, že IgG podtřídy antikardiolipinových a anti- $\beta_2$ -glykoprotein-1 protilátek negativně korelovaly s GF (kalkulovanou dle MDRD a Cockcrofta-Gaulta), z čehož usuzovali, že zvýšení titru těchto protilátek může být dáno jejich sníženou filtrací ledvinami. U podtřídy IgM tuto korelaci nezaznamenali.*

*Jako nejběžnější klinická manifestace asociovaná s APS je uváděna arteriální hypertenze, která se vyskytuje až u 93 % nemocných (Gigante, 2009). Až v 26 % případů může být příčinou stenóza renální arterie. Řada nemocných má i kožní změny charakteru livedo reticularis.*

*I když se zdá, že renální postižení není u PAPS tak časté, je potřeba na ně myslet v rámci diferenciální diagnostiky těžké arteriální hypertenze, stenózy renální tepny a zhoršujících se renálních funkcí při malém močovém nálezu.*

## Literatura

- Andreoli L, Pregnotato F, Burlingame RW, et al. Antinucleosome antibodies in primary antiphospholipid syndrome: A hint at systemic autoimmunity? *J Autoimmun* 2008;30:51–57.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al., for Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–1027.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of the series of 280 patients from the „CAPS Registry“. *J Autoimmun* 2009;32:240–245.
- Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol* 2009;30:405–412.
- Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid antibodies. *JASN* 1999;10:507–518.

## Rekurence lupusové nefritidy po transplantaci ledviny

Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H, Tamarez L, Carvalho C, Kupin W, Ladino M, LeClercq B, Jaraba I, Carvalho D, Carles E, Roth D. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200–1207.

Výskyt rekurence lupusové nefritidy po transplantaci ledviny se v literatuře velmi liší, pohybuje se od 4 % do 44 %. Ani význam rekurence není příliš jasný, někteří autoři píší o nulovém riziku, kdežto jiní o vysokém riziku selhání štěpu a úmrtí nemocných. V této studii autoři analyzovali osud nemocných s lupusovou nefritidou, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1987–2006 a byli registrovaní v databázi UNOS. V uvedených letech podstoupilo transplantaci ledviny 6 850 nemocných s anamnézou systémového lupus erythematoses. Většinou šlo o mladé ženy (82 %) průměrného věku 37 let. Ledvinu od kadaverózního dárce obdrželo 61 % nemocných, od žijícího dárce 39 %. Rekurence lupusové nefritidy se vyskytla u 167 nemocných, což představuje 2,44 %. V letech 1987–1995 byla popsána rekurence u 3,19 % nemocných a v letech 1996–2006 u 1,98 % nemocných (tento rozdíl byl statisticky vysoce signifikantní). Akutní rejekce se vyskytla u 50 % nemocných s rekurencí lupusové nefritidy. U nemocných bez rekurence se rejekce vyskytla v 26 % případech. Nemocní s rekurencí dostali většinou štěp od kadaverózního dárce, měli vyšší hladinu PRA a více neshod v HLA systému. Mnohorozměrnou logistickou regresí bylo prokázáno, že nezávislým rizikem rekurence lupusové nefritidy byly černošský původ, ženské pohlaví a věk < 33 let. Medián vzniku rekurence byl 1 561 dní po transplantaci. Během sledování ztratilo funkci štěpu 93,4 % nemocných s rekurencí lupusové nefritidy a 85,7 % nemocných s rejekcí. Přežití štěpu nemocných s rekurencí lupusové nefritidy, s rejekcí a s rekurencí + rejekcí bylo signifikantně nižší než v jiných skupinách. Riziko ztráty štěpu bylo v případě rekurence lupusové nefritidy 4,1krát vyšší, rejekce zvýšila toto riziko 4krát, opožděný rozvoj funkce štěpu 1,7krát, černošský původ 1,4krát. Během 19letého sledování zemřelo 27 nemocných s rekurencí a 313 ve skupině s rejekcí. Statistickou analýzou bylo ověřeno riziko úmrtí pouze u nemocných s rejekcí, i když trendy k vyšší mortalitě byly popsány i ve skupinách s rekurencí lupusové nefritidy a u těch s kombinací rekurence a rejekce.

Tato studie tak ukázala, že rekurence lupusové nefritidy po transplantaci není běžná, a ačkoli je její přítomnost rizikem pro ztrátu štěpu, význam rekurence je srovnatelný s akutní rejekcí. Navíc rekurence neovlivnila přežití příjemců. Studie také odhalila rizika pro vznik rekurence lupusové nefritidy: rasu, pohlaví a věk nemocných.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Rekurence základního onemocnění představuje často přeceňovaný problém transplantací ledvin. Záleží ovšem na základním

onemocnění: primární oxalóza, diabetická nefropatie nebo membranoproliferativní glomerulonefritida II. typu recidivují po transplantaci prakticky ve 100 % případů. Liší se však zásadně v době vzniku rekurence a také v prognostickém významu. Dalo by se říci, že s dlouhým časovým odstupem od transplantace recidivuje většina primárních glomerulonefritid, které zavinily renální selhání. Například v případě IgA nefropatie se rekurence vyskytuje až u dvou ze tří případů, onemocnění trvá dlouho a u řady nemocných vede nakonec i k progresi nefropatie štěpu. V případě FSGS jde o prognosticky mnohem závažnější onemocnění, zvláště u nemocných s rychle vzniklým selháním ledvin a s těžkým nefrotickým syndromem. U nich může FSGS po transplantaci recidivovat již v prvních dnech.

V případě systémového lupusu byly dosud údaje o rekurenci skoupé a údaje v literatuře byly rozporuplné. Ve výše popsané studii autorů z Miami byl výskyt rekurence prakticky raritní a došlo k němu v době od několika dní až po 16 let po transplantaci, většina případů se vyskytla v prvních deseti letech. Komentovaná studie prokázala mnohem nižší výskyt rekurence lupusové nefritidy, než se čekalo. Jedním z identifikovatelných rizik byl i černošský původ. V prostředí ČR by tak mohl být výskyt rekurence lupusové nefritidy ještě nižší. Nemocných po transplantaci ledviny s anamnézou lupusu je ale velmi málo. Bylo by jistě zajímavé ověřit počet nemocných se SLE v čekací listině na transplantaci ledviny v ČR. Většinou jde o mladé nemocné a těm by měla být transplantace nabízena automaticky. Neobstojí přitom žádný argument, že je onemocnění závažné a představuje rizika. Imunosuprese je podávána jak před transplantací, tak i po transplantaci, kdy jsou dávky vyšší a navíc se používá kombinovaná léčba. Udržovací imunosuprese tak spolehlivě zabrání rekurenci SLE po transplantaci ledviny. Klinicky se SLE ve štěpu projevuje malou proteinurií, ale spíše jsou čtenější extrarenální projevy. Diagnóza je založena na klinických projevech, sérologii a histologické verifikaci. Před transplantací ledviny by měly být sérologické parametry (komplement, ANA a anti-dsDNA protilátky) normální, anebo alespoň stabilizované. Jak ukázala tato dosud největší analýza registru transplantací v USA, prognóza přežívání pacientů a nakonec i štěpu po transplantaci ledviny se základní diagnózou SLE je velmi dobrá.

### Literatura

- Cameron JS. Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 1982;34:237–245.
- Hariharan S. Recurrent and de novo disease after renal transplantation. *Semin Dial* 2000;13:195–199.

## Vliv tonsilektomie na progresi mesangioproliferativní glomerulonefritidy

Piccoli A, Codognotto M, Tabbi M-G, Favaro E, Rossi B. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2583–2589.

Primární mesangioproliferativní IgA glomerulonefritida (IgAN) patří celosvětově mezi nejrozšířenější formy glomerulonefritid (GN). Přesto nepanuje jednotná ani v histologické klasifikaci, ani ve způsobech léčby této choroby ledvin. V minulém roce byla publikována práce (Cattran et al., 2009), ve které pracovní skupina složená ze zástupců International IgA Nephropathy Network a Renal Pathology Society navrhla novou histologickou klasifikaci IgAN s cílem předpovědět na základě histologického nálezu riziko progresu choroby nezávisle

na aktuálním klinickém nález. Přestože autoři vycházeli z histologických nálezů a klinického obrazu celkem u 256 pacientů (206 dospělých a 50 dětí z 8 zemí světa), je nutné vyčkat validace této nové klasifikace v rutinní klinické praxi a prospektivních dlouhodobých studiích.

Tonsilektomie (TE) patří po léta mezi diskutovaná témata v léčbě IgAN. V průběhu doby se názory na její význam měnily a měnila se i síla indikace k jejímu provedení. Přesto nelze říci, že by postavení TE v léčbě IgAN bylo definitivně vyřešeno a spekuluje se, že pro určitou skupinu pacientů si své opodstatnění stále udržuje. Z pohledu TE je zajímavé, že ji podstoupilo pouze 6 % pacientů z výše uvedené studie.

Autoři referované práce provedli retrospektivní kohortovou studii, jejímž cílem bylo zjistit, zda TE ovlivní klinický průběh IgAN v průběhu 20 let následujících po jejím bioptickém ověření. Srovnali histologické a klinické nálezy celkem u 61 pacientů s IgAN (15 z nich bylo po TE a 46 bez TE) s nálezy u 121 pacientů v kontrolní skupině (49 po TE a 72 bez TE), kteří měli mesangioproliferativní GN s negativním nálezem IgA depozit v imunofluorescenčním vyšetření bioptického vzorku ledviny. Zaměřili se na hodnocení progresu z normální renální funkce (CKD 1) či lehké renální insuficience (CKD 2), resp. stavy definované hodnotou eGFR 60–220 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,0–3,5 ml/s) do fáze střední renální insuficience (definované stadiem CKD 3), která představovala sledovaný cílový parametr studie. Vstupní proteinurie byla buď negativní (u 17 % pacientů) či v rozsahu 0,2–3,5 g/24 h, perzistentní proteinurie byla definována jako trvajících  $\geq 1$  rok. Všichni pacienti měli v době renální biopsie (RB) normotenzi (TK < 140/90 mm Hg). Jako vstup do studie byl určen moment provedení RB. Klinicko-laboratorní kontroly byly prováděny minimálně každých 6–12 měsíců v průběhu 25 let s provedením obvyklých nefrologických odběrů a do studie byli zahrnuti pouze pacienti s dobou sledování  $\geq 12$  měsíců.

Průměrná doba sledování v letech 1981–2006 v celé skupině 182 pacientů činila 250 měsíců (12–300 měs.). Epizody makrohémie se objevily v průběhu života u 40 % pacientů. Tonsilektomie byla provedena celkem u 64 pacientů (35 %) v době šesti měsíců před či po RB, ale i s nimi celkem 101 pacientů (55 %) mělo v anamnéze rekurentní tonsilitidu v době RB definovanou jako  $\geq 6$  epizod ročně. Medikace blokátory RAS byla sledována od roku 1987 a byla evidována u 26 % pacientů, žádný pacient nebyl léčen kortikosteroidy. Výše uvedené základní charakteristiky byly u obou skupin srovnatelné (bez signifikantního rozdílu).

Kumulativní přežívání pacientů bez progresu do CKD 3 činilo 88 % po 10 letech, 71 % po 20 letech a 53 % po 25 letech. Tonsilektomie nebyla statisticky významně sdružena s progresí CKD. Progrese do CKD 3 nebyla odlišná mezi skupinou IgAN oproti non-IgAN GN a je pozoruhodné, že po 20 letech sledování byla prakticky identická. Jako signifikantní prognostické faktory byly identifikovány věk ( $p = 0,01$ ), vstupní stadium CKD ( $p = 0,03$ ), tíže proteinurie ( $p = 0,03$ ), přítomnost (perzistující) proteinurie ( $p < 0,001$ ) a hodnota diastolického TK ( $p = 0,01$ ). Při mnohorozměrné analýze (Coxův model) nebyl prokázán žádný významný vliv TE ani při adjustaci podle typu glomerulonefritidy, iniciační fáze CKD, perzistence proteinurie, hodnoty diastolického TK. Jako jediný faktor významně sdružený s progresí CKD byla identifikována perzistentní proteinurie (hazard ratio [HR] 6,2; 95% interval spolehlivosti [IS] 3,1–12,7;  $p < 0,001$ ).

Autoři uzavírají práci s tím, že u pacientů s normální renální funkcí a asymptomatickým močovým nálezem neovlivňuje provedení TE progresi nefropatie po 20 letech sledování.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN**

*IgAN patří mezi glomerulopatie, které jsou z hlediska progresu choroby považovány za onemocnění s významným rizikem rozvoje renální insuficience. Patogeneze choroby není zcela jednoznačně objasněna, a proto nepřekvapí, že v léčbě této nemoci byla či je používána řada léčebných postupů a režimů, mezi něž se řadí TE, steroidy, různé imunosupresivní léky či jejich kombinace, blokátory RAS, antikoagulantia, rybí olej a další (Appel et al., 2006). Řada retrospektivních studií analyzovala roli TE v léčbě IgAN, a to jak v době relativně dávné – v 80. letech 20. století (Masuda et al., 1988), tak i velmi recentní (Miura et al., 2009). Většina studií však zahrnovala menší množství pacientů, anebo šlo o studie nerandomizované a/nebo nekontrolované a jejich závěry byly značně kontroverzní. Například ve studii Rashe a spol. (1999) autoři neprokázali žádný význam TE na progresi choroby v období deseti let po RB. Podobně i Chen a spol. (2007), kteří hodnotili klinickou remisi choroby a rozvoj do renálního selhání ve sledovaném intervalu přes 130 měsíců, neprokázali při mnohorozměrné analýze žádný význam provedené TE. Naproti tomu v jiné studii Hotta a spol. (2007) zjistili, že TE provedená současně s léčbou kortikosteroidy či jinými imunosupresivy je nezávislým faktorem predikujícím klinickou remisi choroby a pomalejší progresi renální insuficience. V další retrospektivní studii (Xie et al., 2003), která se zabývala dlouhodobým sledováním pacientů (přes 20 let) s provedenou TE, byla zjištěna pomalejší progresu choroby (zachovalá renální funkce po 240 měsících) u 90 % pacientů vůči 64 % v kontrolní skupině bez TE, což potvrdila i mnohorozměrná analýza.*

*Nejlépe prozkoumanou oblastí léčby IgAN z pohledu TE je skupina pacientů, kteří byli současně léčeni kortikosteroidy. Kromě výše uvedené Hottovy studie se tomuto tématu věnovali japonští autoři. Miura et al. (2009) recentně publikovali výsledky studie, kde ve skupině pacientů s TE a pulsni léčbou steroidy byla jeden rok po léčbě zjištěna klinická remise choroby (definovaná jako negativní proteinurie a erytrocyturie) u 50 % pacientů. Podobně i v další studii (Komatsu et al., 2008) japonští autoři porovnali účinek pulsni léčby steroidy samotné (20 pacientů) oproti TE se současnou pulsni léčbou steroidy (35 pacientů) a v 54 měsících trvajícím sledování zjistili, že u žádného pacienta ve skupině s TE nedošlo k dvojnásobnému zvýšení vstupního sérové koncentrace kreatininu, zatímco u jednoho pacienta s monoterapií došlo k rozvoji renálního selhání. Mnohorozměrná analýza navíc prokázala asi šestkrát vyšší efektivitu kombinované léčby oproti monoterapii na úplnou remisi (vymizení) proteinurie.*

*Pokud bychom na základě výše uvedených prací měli nějak zhodnotit roli TE v léčbě IgAN, lze konstatovat, že v současné době nejsou k dispozici žádná jednoznačná doporučení stran provedení TE u pacientů s IgAN (Cattran et al., 2009). Je pravděpodobné, že největší prospěch lze očekávat u pacientů s recidivujícími atakami akutních tonsilitid či s následnou chronickou obstrukcí horních dýchacích cest (Appel et al., 2006) a nejspíše jen z pohledu dlouhodobé perspektivy. Autoři podporující TE se většinou shodují, že jsou k ní indikováni pacienti s nepokročilou IgAN, kdy proteinurie je nižší než 1,0 g/24 h a globální skleróza glomerulů nepřekračuje 25 %. Pokud byly tyto parametry překročeny nebo byla zastižena přítomnost srpků u více než 25 % glomerulů, nemá provedení TE z pohledu rozvoje selhání renální funkce význam.*

*Navzdory výše uvedeným poněkud kontroverzním informacím je však pravdou, že frekvence TE má v poslední době zvyšující se tendenci (Komatsu et al., 2008). Konečně je nutno i konstatovat, že u pacientů s IgAN je k dispozici jen minimum informací o mož-*

ných nežádoucích účincích provedené TE, zejména dlouhodobých, či o operačních komplikacích TE.

#### Literatura

- Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006; 69:1939–1944.
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al., Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–545.
- Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:736–743.
- Chen Y, Tang Z, Wang Q. Long term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:170–175.
- Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1301–1307.
- Masuda Y, Terazawa K, Kawakami S, et al. Clinical and immunological study of IgA nephropathy before and after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;454:248–255.
- Miura N, Imai H, Kikuchi S, Hayashi S. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy: a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:460–466.
- Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999;51:147–152.
- Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on longterm renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1861–1867.

## Rituximab je v léčbě relapsu ANCA-asociované vaskulitidy účinnější než cyklofosfamid

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

Standardní indukční léčbou ANCA-asociované vaskulitidy je již po více než 40 let kombinace cyklofosfamidu a kortikosteroidů. Tato léčba zásadním způsobem změnila charakter tohoto onemocnění a prognózu pacientů. Zatímco před zavedením cyklofosfamidu většina pacientů umírala do jednoho roku od diagnózy, u pacientů léčených cyklofosfamidem se obvykle vyvine remise, ale za cenu závažných akutních (leukopenie, infekce) a chronických (infertilita, sekundární malignity) nežádoucích účinků a s vysokým rizikem relapsu (50 % relabuje do pěti let od diagnózy onemocnění).

Důležitou roli v patogenezi ANCA-asociované vaskulitidy hrají B-lymfocyty a účinek cyklofosfamidu lze alespoň zčásti vysvětlit ovlivněním počtu a funkce B-lymfocytů. Nekontrolované studie ukázaly, že deplecí B-lymfocytů navozenou monoklonální anti-CD20 protilátkou lze navodit remisi u pacientů s relabující ANCA-asociovanou vaskulitidou (Jones et al., 2009).

Studie RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) byla multicentrická prospektivní randomizovaná dvojitě slepá studie, která srovnávala standardní indukční léčbu ANCA-asociované vaskulitidy cyklofosfamidem s léčbou rituximabem.

Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou nebo relabující Wegenerovou granulomatózou nebo mikroskopickou polyangiitidou s pozitivitou protilátek proti proteináze 3 nebo myeloperoxidáze, známkami „těžké (závažné)“ vaskulitidy (definované jako onemocnění bezprostředně ohrožující pacientův život nebo funkci některého z vitálních orgánů – obvykle šlo o postižení ledvin, plic nebo periferní neuropatii – WGET, 2005) a se skóre aktivity (BVAS/WG – Stone et al., 2001) alespoň 3, které odpovídá aktivnímu onemocnění.

Celkem 197 pacientů bylo v poměru 1 : 1 randomizováno k léčbě rituximabem (infuze 375 mg/m<sup>2</sup> jednou týdně po 4 týdny – současně podávány placebo tablety nerozeznatelné od tablet cyklofosfamidu) nebo perorálním cyklofosfamidem (2 mg/kg váhy

s redukcí dle renální funkce, současně podány 4 placebové infuze). Pacienti léčení cyklofosfamidem byli po dosažení remise (za 3–6 měsíců) převedeni na perorální azathioprin, pacienti léčení rituximabem byli po dosažení remise převedeni na placebo. V obou větvích byl srovnatelný režim podávání kortikosteroidů (s 1–3 pulsy methylprednisolonu v úvodu, vstupní perorální dávkou prednisonu 1 mg/kg a postupným snižováním steroidů až do jejich úplného vysazení na konci 5. měsíce léčby). Mezi oběma větvemi studie nebyly rozdíly v zastoupení pacientů s Wegenerovou granulomatózou vs. mikroskopickou polyangiitidou, s nově diagnostikovaným vs. relabujícím onemocněním, v aktivitě onemocnění, orgánovém postižení, léčbou před zařazením do studie, včetně předchozí expozice cyklofosfamidu.

Primárním sledovaným cílovým parametrem bylo dosažení remise (BVAS/WG = 0) se současným úspěšným vysazením steroidů do šesti měsíců. Kromě celkového hodnocení byla po skončení studie provedena i subanalýza předem definovaných podskupin (typ vaskulitidy, typ ANCA, nově diagnostikované onemocnění vs. relaps onemocnění, krvácení do plic, těžké postižení ledvin).

Celkem 75 % pacientů mělo Wegenerovu granulomatózu a 24 % mikroskopickou polyangiitidu, 49 % pacientů mělo nově diagnostikované onemocnění, průměrné skóre aktivity před zahájením léčby bylo 8,5 v rituximabové větvi a 8,2 v cyklofosfamidové větvi. Studii dokončilo dle protokolu 85 % pacientů v rituximabové a 83 % pacientů v cyklofosfamidové větvi.

Primární cílový parametr dosáhlo 64 % pacientů v rituximabové a 53 % pacientů v cyklofosfamidové větvi (rozdíl nebyl statisticky významný). Typ ANCA, renální funkce, vstupní aktivita onemocnění, ani renální funkce neměly vliv na účinek rituximabu či cyklofosfamidu. U pacientů s nově diagnostikovanou vaskulitidou byl rituximab stejně účinný jako cyklofosfamid. U pacientů s relabujícím onemocněním byl ale rituximab účinnější. V této předem definované podskupině (celkem 101 pacientů) dosáhlo remise se současným vysazením steroidů 67 % pacientů léčených rituximabem, ale pouze 42 % pacientů léčených cyklofosfamidem (p = 0,01). Významný rozdíl mezi oběma větvemi ve prospěch rituximabu přetrvával i po korekci na typ ANCA a typ orgánového postižení.

Renální postižení mělo v obou větvích 52 % pacientů. Vstupní clearance kreatininu byla u pacientů s renálním postižením 54 ml/min v rituximabové větvi a 69 ml/min v cyklofosfamidové větvi (p = 0,04), na konci sledování stoupla clearance kreatininu v rituximabové větvi o 11,2 ml/min a v cyklofosfamidové větvi o 10,5 ml/min (p = n.s.). Alveolární krvácení se vyskytlo v obou větvích u 28 % pacientů, odpověď na léčbu se v obou větvích statisticky významně nelišila. Deplece B-lymfocytů bylo dosaženo u 94 % pacientů léčených rituximabem, pokles B-lymfocytů u pacientů léčených cyklofosfamidem byl pomalejší a méně výrazný. Po půl roce léčby bylo ANCA negativních 47 % pacientů v rituximabové větvi a jen 24 % pacientů v cyklofosfamidové větvi (p = 0,004). Rozdíl byl způsoben rozdílnou odpovědí pacientů s protilátkami proti proteáze 3 (50 % vs. 17 %; p < 0,001), zatímco u pacientů s protilátkami proti myeloperoxidáze byla odpověď na terapii z hlediska negativizace ANCA protilátek stejná (40 % vs. 41 %). Vztah mezi negativizací ANCA a dosažením primárního cílového parametru nebyl statisticky významný.

Mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný rozdíl v celkovém výskytu nežádoucích účinků ani ve výskytu závažných nežádoucích účinků. Léčbu pro nežádoucí účinky ukončilo 14 % pacientů v rituximabové a 17 % pacientů v cyklofosfamidové větvi. Statisticky významně více pacientů v cyklofosfamidové větvi mělo ale alespoň jeden z předem definovaných nežádoucích účinků (33 %

vs. 22 %;  $p = 0,01$ ). Tento rozdíl byl způsoben především rozdílným výskytem významné leukopenie ( $< 3 \times 10^9$ ). Během šestiměsíčního sledování se vyskytl maligní nádor u jednoho pacienta v každé větvi, v rituximabové větvi zemřel jeden pacient a v cyklofosfamidové větvi zemřeli dva pacienti.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Dle studie RAVE byl tedy u pacientů s nově diagnostikovanou ANCA-asociovanou vaskulitidou rituximab z hlediska navození remise srovnatelně účinný jako cyklofosfamid. U pacientů s relapsem ANCA-asociované vaskulitidy ale rituximab navodil remise významně častěji než cyklofosfamid. Léčba rituximabem vedla k rychlejšímu a výraznějšímu poklesu cirkulujících B-lymfocytů a k významně častější negativizaci c-ANCA protilátek (proti proteináze 3). Celkový výskyt nežádoucích (i závažných nežádoucích) účinků byl v obou skupinách srovnatelný, ale pacienti léčení rituximabem měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem méně často významnou leukopenii. Více než polovina pacientů zařazených do studie RAVE měla postižení ledvin, průměrná glomerulární filtrace ale ukazuje, že těžká renální insuficience se vyskytovala jen u menší části z nich.

Ve stejném červencovém čísle *New England Journal of Medicine* byly současně publikovány také výsledky malé evropské studie RITUXVAS, které se zúčastnilo i naše pracoviště (Jones et al., 2010). Studie RITUXVAS randomizovala 44 pacientů s nově diagnostikovanou ANCA-asociovanou renální vaskulitidou v poměru 3 : 1 k léčbě rituximabem s pouze dvěma úvodními pulsy intravenózního cyklofosfamidu nebo standardní 3–6měsíční léčbě pulsním cyklofosfamidem. Pacienti ve studii RITUXVAS měli výrazně závažnější poškození funkce ledvin než pacienti ve studii RAVE. Průměrná glomerulární filtrace ve studii RITUXVAS byla 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v rituximabové větvi a 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve větvi cyklofosfamidové, 24 % pacientů v rituximabové větvi a 9 % pacientů v cyklofosfamidové větvi bylo vstupně dialyzováno. Mikroskopická polyangitida (často spojená se závažnějšími a více ireverzibilními sklerotickými a fibrotickými změnami v ledvinách) se vyskytovala ve studii RAVE jen u 24 % pacientů, ve studii RITUXVAS to bylo u 43 % pacientů. Důvodem podání dvou pulsů cyklofosfamidu v rituximabové větvi byla obava z pomalého nástupu účinku rituximabu s rizikem ireverzibilní ztráty renální funkce. Zatímco ve studii RAVE byly zatím publikovány jen výsledky půlroční léčby, ve studii RITUXVAS bylo prezentováno roční sledování. Režim s rituximabem byl ve studii RITUXVAS srovnatelně účinný jako standardní léčba cyklofosfamidem (remise u 76 % vs. 82 % pacientů) a srovnatelný byl i výskyt nežádoucích účinků (včetně 18 % mortality) v obou léčebných ramenech. Glomerulární filtrace se po léčbě v obou větvích rovněž zlepšila srovnatelným způsobem (o 19 vs. 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Obě studie tedy shodně ukazují, že rituximab lze použít místo cyklofosfamidu jako indukční léčbu nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy, a to dokonce i u pacientů s těžkým renálním onemocněním a krvácením do plic (Falk a Jennette, 2010). Rituximab je účinnější než cyklofosfamid u pacientů s relapsem ANCA-asociované vaskulitidy.

Otevřenou otázkou zůstává trvání remise (riziko relapsů) a optimální udržovací léčba u pacientů vstupně léčených rituximabem. Retrospektivní hodnocení souboru 65 pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou léčených rituximabem ve čtyřech britských centrech ukázalo kromě vysoké účinnosti rituximabu v indukční léčbě, také vysokou účinnost preemptivního podávání rituximabu

v šestiměsíčních intervalech, které bez další imunosuprese zcela eliminovalo výskyt relapsů vaskulitidy (Jones et al., 2009).

Cílená biologická léčba (v tomto případě deplece B-lymfocytů) by se tedy měla stát významnou alternativou standardní léčby cyklofosfamidem a azathioprinem. Než budou k dispozici data z dalších studií, měl by být i u nás rituximab dostupný minimálně pro pacienty refrakterní na léčbu cyklofosfamidem, pacienty netolerující cyklofosfamid a pro pacienty, kteří již dostali vysokou kumulativní dávku cyklofosfamidu.

## Literatura

Falk RJ, Jennette C. Rituximab in ANCA-associated disease. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.

Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–2168.

Jones RB, Cohen-Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.

Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum* 2001;44:912–920.

WGET Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–361.

## Je časné zahájení dialyzační léčby u nemocných s CKD výhodné? Studie IDEAL

Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA; the IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:609–619.

Prevalence pravidelné dialyzační léčby (PDL) celosvětově roste, k čemuž přispívá převažující trend k časnějšímu zahájení dialyzační léčby v průběhu chronického onemocnění ledvin (CKD). Tradičně byly za indikátory zahájení dialyzační léčby považovány známky a příznaky urémie v kombinaci s výsledky biochemických vyšetření z krve a moči. Výsledky řady klinických studií naznačovaly, že časné zahájení PDL může zlepšit přežívání pacientů, jejich kvalitu života, schopnost pracovního uplatnění, a také snížit výskyt komplikací (Bonomini, 1986). Přestože u těchto studií mohlo dojít k potenciálnímu zkreslení (z pohledu délky trvání těchto studií, z hlediska selekce pacientů či době hodnocení pacientů), guidelines pro klinickou praxi, platná v době zahájení této studie, doporučovala zahájit dialyzační léčbu při měřené či odhadnuté glomerulární filtraci (GF) pohybující se v rozmezí vyšším, než bylo zvykem v předchozím období. Nejnovější údaje z observačních studií však svědčí v neprospěch časného zahajování dialyzační léčby, které může být ve skutečnosti škodlivé pro pacienta (Beddhu, 2003; Stel, 2009). Zároveň je vhodné upozornit na skutečnost, že randomizované a kontrolované studie, zaměřené na stanovení optimální doby zahájení dialyzační léčby chybějí.

Primárním cílem studie IDEAL (The Initiating Dialysis Early and Late) bylo zjistit, zda časné zahájení dialyzační léčby u pacientů s CKD ve stadiu 5 vede k poklesu úmrtní ze všech příčin. Sekundárním cílem studie bylo zjistit, zda časné zahájení dialýzy je provázeno poklesem kardiovaskulárních (KV) a infekčních komplikací a komplikací dialyzační léčby. Do studie byli zahrnuti pacienti s CKD z 32 dialyzačních center z Austrálie a Nového Zélandu, u nichž došlo k postupnému zhoršení funkce nativních ledvin (či transplantované ledviny) na hodnoty eGF 10–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (dle Cockcrofta-Gaulta). Ze studie byli vyřazeni pacienti mladší než 18 let či s eGF < 10 ml/min. Metodou náhodného výběru byli pacienti zařazeni do skupiny, ve které bylo zahájení PDL plánováno

při eGF 10–14 ml/min (skupina časného zahájení), a do skupiny, v níž byla PDL plánována při eGF 5–7 ml/min (skupina pozdního zahájení). Celkové cílové hodnoty dialyzační clearance byly stanoveny na podkladě doporučení pro adekvátní dialýzu platných v době přípravy studie. V období od července 2000 do listopadu 2008 bylo randomizováno do skupiny časného zahájení 404 pacientů a do skupiny pozdního zahájení 424 pacientů. Obě skupiny byly dobře porovnatelné s ohledem na základní charakteristiky. Medián doby sledování byl v obou skupinách shodně 3,64 let při značném rozptylu individuálních hodnot. Obě skupiny se nelišily z hlediska farmakologických intervencí v průběhu sledování. Časový úsek od randomizace do zahájení dialyzační léčby dosáhl mediánu 1,8 měsíce (při 95% IS v rozmezí 1,6–2,23) ve skupině časného zahájení, zatímco ve skupině pozdního zahájení dosáhl mediánu 7,4 měsíce (při 95% IS v rozmezí 6,23–8,27) – rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný (HR 2,09; při 95% IS 1,81–2,41;  $p < 0,001$ ). V době zahájení dialýzy byla průměrná hodnota eGF 12,0 ml/min u pacientů ve skupině časného zahájení a 9,8 ml/min ve skupině pozdního zahájení (průměrný rozdíl 2,2 ml/min, při 95% IS 1,8–2,6;  $p < 0,001$ ). Ve skupině časného zahájení byla u 75 pacientů (18,6 %) eGF nižší než 10 ml/min, zatímco ve skupině pozdního zahájení byla u 322 pacientů (75,9 %) eGF vyšší než 7 ml/min. Peritoneální dialýza (PD) představovala iniciální metodu pro 195 pacientů ve skupině časného zahájení a pro 171 pacientů ve skupině pozdního zahájení, hemodialýza (HD) byla iniciální metodou pro 188, resp. 215 pacientů v obou příslušných skupinách. Dialýza s postupným nárůstem dialyzační dávky (definovaná jako HD o méně než tři HD sezení týdně, či PD s menším objemem výměny než 8 litrů týdně) byla použita u 63 pacientů ve skupině časného zahájení a u 35 pacientů ve skupině pozdního zahájení. Z celkového počtu 828 randomizovaných pacientů jich 59 z různých příčin (úmrtí aj.) nezahájilo dialyzační léčbu (21 ve skupině časného zahájení a 38 ve skupině pozdního zahájení). V průběhu sledovaného období zemřelo celkem 307 pacientů, z toho 152 ve skupině časného zahájení a 155 ve skupině pozdního zahájení – rozdíl v přežívání nebyl statisticky významný (HR 1,04, při 95% IS 0,83–1,3;  $p = 0,92$ ). Žádný ze sekundárních sledovaných parametrů (KV a infekční příhody a komplikace léčby, včetně komplikací spojených s užitím přechodných dialyzačních katétrů) nebyl ovlivněn dobou zahájení dialyzační léčby. Také v parametrech kvality života nebylo možno prokázat rozdíly mezi oběma skupinami. Výsledky studie naznačují, že časné zahájení PDL nemá dopady na úmrtí ze všech příčin ani na KV komplikace, infekční komplikace či komplikace PDL. Z obráceného pohledu lze výsledky interpretovat v tom smyslu, že je-li pacientům s CKD věnována dostatečná klinická péče, lze u velké většiny jinak asymptomatických jedinců zahájení PDL bezpečně oddálit až do poklesu GF pod 7 ml/min. Od obdobných studií zabývajících se tématem doby zahájení PDL se studie IDEAL odlišuje především tím, že jde o studii randomizovanou se skupinami pacientů srovnatelnými ve všech významných parametrech.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Studie IDEAL je nepochybně přínosem pro snahy získat věcné argumenty při rozhodování o tom, kdy zahájit PDL u pacientů s pokročilým CKD. Zatímco ve prospěch časného i relativně pozdějšího zahájení PDL lze předložit výsledky mnoha observačních či retrospektivních studií, v této polemice zřetelně chybějí důkazy získané na podkladě kvalitních prospektivních, randomizovaných a kontrolovaných studií. Jde přitom o odbornou polemiku, jejíž závěry jsou spojeny s významnými dopady klinickými, economic-

kými i organizačními. Dle znění platných doporučení americké National Kidney Foundation z roku 2006 (Clinical practice guidelines, 2006), je vhodné při poklesu GF pod 15 ml/min zvážit výhody, rizika a možné nevýhody zahájení PDL, přičemž při GF vyšší než 15 ml/min může být potřebné zahájit PDL u pacientů, kteří mají uremické příznaky či komorbidity. Snahou autorů studie IDEAL bylo nalézt odpověď na otázku, zda se klinicky významně projeví rozdíl při zahájení PDL u pacientů s hodnotami eGF v rozmezí 10–14 ml/min či v rozmezí 7–5 ml/min. Je otázkou pohledu, nakolik se tento záměr podařil. Zatímco při randomizaci pacientů s CKD ve stadiu 5 před zahájením PDL bylo docíleno vytvoření uspokojivě srovnatelných skupin pacientů, je zřejmé, že se do značné míry nepodařilo dodržet metodiku pro zahájení PDL z řad těchto randomizovaných pacientů a naplnění obou patientských kohort v proponovaných rozmezech eGF. Především ve skupině pozdního zahájení se naprostá většina pacientů (75,9 %) nakonec ocitla mimo plánované rozmezí eGF (5–7 ml/min) a následkem toho se průměrná eGF v této skupině ocitla velmi blízko 10 ml/min (přesněji 9,8 ml/min). V této souvislosti je třeba dodat, že součástí protokolu bylo ustanovení, podle něhož měl příslušný nefrolog pravomoc rozhodnout o včasnejším zařazení pacienta do PDL než při poklesu eGF pod 7 ml/min a nebyl povinen toto rozhodnutí dále komentovat. Detailní rozbor těchto příčin byl uveden v příloze studie. Předmětem porovnání se tak staly dvě skupiny s průměrnými hodnotami eGF prakticky se rovnajícími či vyššími než 10 ml/min. Při prokazatelném rozdílu 2,2 ml/min v průměrné hodnotě eGF mezi oběma skupinami nebylo možno pozorovat rozdíl při vývoji primárních či sekundárních sledovaných cílů studie. Ze závěrů studie lze vyvodit, že u pacientů s CKD ve stadiu 5 poskytuje průměrná hodnota eGF kolem 10 ml/min při zahájení PDL obdobnou prognózu týkající se fatálních i nefatálních příhod jako eGF vyšší (konkrétně 12 ml/min). Časnější zahajování PDL se tedy z tohoto pohledu u jinak asymptomatických pacientů nejeví jako účelné. Zda se tento závěr skutečně stane obecně přijímaným vodítkem pro zahajování PDL, je otázkou. Shody lze dosáhnout patrně v tom, že pro pacienty s CKD není řešením časné či pozdní zahájení PDL avšak zahájení včasné – a co to pro konkrétního pacienta znamená, mohou klinické studie objasnit pouze částečně.

## Literatura

- Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2305–2312.
- Bonomini V, Feletti C, Stefoni S, Vangelista A. Early dialysis and renal transplantation. *Nephron* 1986;44:267–271.
- Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S2–S90.
- Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3175–3182.

## Cvičení a endoteliální progenitorové buňky u hemodialyzovaných pacientů

Manfredini F, Rigolin GM, Malagoni AM, et al. Exercise training and endothelial progenitor cells in hemodialysis patients. *J Int Med Res* 2009;37:534–540.

Endotel je plošně největší orgán těla zahrnující endoteliální buňky všech cév v organismu. Funkce endotelu je velmi citlivým ukazatelem poškození cév, a tedy obecně kardiovaskulárního rizika. Četné studie prokazují, že chronické selhání ledvin vede k endoteliální dysfunkci. Samotné závažné snížení renálních funkcí tak představuje nezávislý rizikový faktor a riziko kardiovaskulárního onemocnění je u nemocných se selháním funkce ledvin na dia-

lyzační léčbě mnohonásobně vyšší. Pro detekci a odhad rizika kardiovaskulárního poškození lze užit řadu klinických i laboratorních vyšetření. Jedny z citlivých markerů umožňujících posoudit riziko endoteliální dysfunkce jsou i cirkulující endoteliální buňky. Ty jsou dvojího typu: jednak cirkulující endotelové buňky (CEC), jednak endoteliální progenitorové buňky (EPC), tj. modifikované kmenové buňky kostní dřeně. Zatímco CEC jsou přímým markerem informujícím o poškození endotelu cév, EPC jsou markerem nepřímým. Současně však EPC představují speciální buňky umožňující přímou reparaci poškozeného endotelu cévní stěny. I když tento mechanismus nebyl plně objasněn, byly ukázány některé faktory, které mohou přítomnost cirkulujících progenitorových buněk v plazmě významně ovlivnit. Jedním z velmi významných je i rezistentní aerobní tělesné cvičení. Pravidelné tělesné cvičení ovlivňuje u nemocných nejenom muskulární sílu a strukturu svalu, a tím i větší pohybovou samostatnost, ale významně zlepšuje i řadu metabolických poruch (diabetes mellitus, dyslipidémie, kostní choroba, hormonální homeostázu apod.), i kapacitu kardiorepirační a kardiovaskulární. V poslední době se objevily studie prokazující příznivý účinek pravidelné fyzické aktivity na počty EPC po tělesném cvičení i u nefrologických nemocných. Jednou z těchto studií je i studie Manfrediniho u dialyzovaných nemocných.

Hemodialyzovaní nemocní mají nepochybně zvýšené kardiovaskulární riziko. Podílí se na něm řada faktorů, včetně latentní malnutrice. Cévní změny jsou při dlouhodobém dialyzačním programu závažným limitujícím faktorem pro zařazení do transplantačního programu. I proto je významné zjištění, že dialyzovaní nemocní mají snížený počet cirkulujících EPC, a tedy, že jejich kardiovaskulární riziko je i z tohoto aspektu velmi vysoké. Na straně druhé je zjištění, že i u nefrologických pacientů může pravidelná aerobní fyzická zátěž ovlivnit počet EPC v cirkulaci. Otázkou zůstává, zda pravidelné cvičení může zvýšit počet a funkčnost progenitorových endoteliálních buněk ve všech případech, či je to dále limitováno, např. věkem (biologickým), délkou onemocnění a přidruženými komplikacemi. Aktivně prováděné pravidelné cvičení v délce alespoň 10 minut každý den po dobu minimálně tří měsíců zvyšuje u nemocných v dialyzačním programu jejich fyzickou aktivitu a zlepšuje svalovou sílu. Není však jasné, zda pravidelná fyzická zátěž u těchto pacientů na rozdíl od běžné populace také zlepšuje kardiovaskulární prognózu (neboť cévní změny mohou být již velmi pokročilé) a zda může ovlivnit počet a funkčnost endoteliálních progenitorových buněk.

Cílem studie bylo proto sledovat vliv standardního šestiměsíčního cvičebního programu na periferní krevní buňky CD34+ a EPC. Do studie bylo zahrnuto celkem 20 dialyzovaných nemocných (10 mužů a 10 žen průměrného věku  $67 \pm 12$  roků), z nichž 16 absolvovalo denně fyzickou aktivitu – kontrolovanou chůzi střední intenzity. Kontrolní skupina sestávala ze 14 nemocných bez cvičebního režimu. Na začátku studie a po šesti měsících byly stanoveny EPC (jako CD34+ s koexpresí AC 133) a receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2). Ve cvičební skupině byla prokázána signifikantní korelace k endoteliálním CFU (colony-forming units), zatímco v kontrolní skupině tyto změny nebyly signifikantní. Studie prokázala, že pravidelné cvičení – chůze střední intenzity – může ovlivnit aktivitu endoteliálních progenitorových buněk, a tím přispět k částečné úpravě endoteliální dysfunkce u nemocných se selháním ledvin. Integrita endoteliálních buněk je zásadní pro uchování vaskulární homeostázy, regulaci cévního tonu a průtoku krevních elementů včetně leukocytů a trombocytů v cévním lumen. Za patologických podmínek, např. při rozvoji aterosklerózy u pacientů s onemocněním ledvin, je endoteliální funkce chronicky poškozována, a tak jsou změněny základní atri-

buty intaktního endoteliálního povrchu stěny cévní (vazodilatace, antikoagulační, antiagregační na straně jedné a vazokonstrikce, prokoagulační, agregace a antifibrinolytická aktivita na straně druhé). Endoteliální dysfunkce je často spojena s nižšími hladinami NO, prostacyklinu, trombomodulinu a tkáňového plazmového aktivátoru. Významnou roli hraje oxid dusnatý (NO), produkovaný při oxidaci L-argininu na L-citrulin pomocí NO-syntázy, a ovlivnění jeho koncentrace asymetrickým dimethylargininem (ADMA).

I když má studie svoje limity dané především velikostí souboru a jeho strukturou nemocných vyšší věkové kategorie, názorně podporuje význam pravidelného tělesného cvičení u dialyzovaných nemocných.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**

*Ačkoli problematika EPC již není zcela nová a byla publikována řada klinických i experimentálních studií, mechanismy indukce těchto buněk z kostní dřeně i samotný mechanismus reparace poškozených endoteliálních buněk nejsou dosud plně objasněny.*

*V modelových studiích se předpokládá, že ischemie (více akutní, méně chronická) aktivuje řadu interferujících faktorů (růstové faktory, enzymy, ligandy a povrchové markery), které ovlivňují aktivitu atrakce EPC z kostní dřeně a jejich strukturální modifikaci. Z tohoto hlediska se uvádí především aktivace proangiogenních cytokinů dependentních na ischemii, např. SDF-1 (stroma cell-derived faktor-1) nebo VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Dalšími jsou placentární růstový faktor, G-CSF a GM-CSF. Přímou v kostní dřeni se pak významně účastní metaloproteáza-9. Pro její aktivaci je zřejmě klíčový účinek NO při aktivitě eNOS.*

*Mezi významné metabolity, jejichž koncentrace se podílí na ovlivnění endoteliální dysfunkce, patří i asymetrický dimethylarginin (ADMA), endogenní inhibitor NO-syntázy. Zvýšená hodnota ADMA je prokazatelným markerem endoteliální dysfunkce u nefrologických nemocných; závisí na renální funkci, ale je ovlivňována i dalšími metabolickými poruchami (např. obezitou). Asymetrický dimethylarginin je syntetizován methylací argininu z proteinového zbytku enzymem protein-arginin-transferázou (PRMT), a vzniká tedy při proteolýze. ADMA je kompetitivní inhibitor NO-syntázy a významně může snížit účinek NO. ADMA se vylučuje renální exkrecí nebo je metabolizován prostřednictvím dimethylarginin-dimethylaminohydrolázy (DDAH) na citrulin a dimethylamin. Vedle ADMA se PRMT účastní na syntéze dvou dalších methylargininů, tj. monomethylargininu (L-NMMA) a syntetického dimethylargininu (SDMA). L-NMMA inhibuje také NO-syntázu, ale jeho koncentrace v cirkulaci je mnohem nižší než u ADMA. SDMA je z tohoto aspektu inaktivní. Plazmatická koncentrace ADMA je významně zvýšena u nemocných v chronické renální insuficienci a selhání, ale také po transplantaci ledviny v závislosti na funkci ledviny.*

*Střední zvýšení ADMA bylo opakovaně popsáno u řady dalších chorob a metabolických odchylek, jako jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hyperhomocysteinémie či srdeční selhání. Zvýšená koncentrace ADMA pozitivně koreluje s markery aterosklerózy, jako je např. tloušťka intimy-medie karotické arterie, a má i prediktivní hodnotu pro akutní kardiovaskulární komplikace v prospektivních studiích.*

*Endoteliální progenitorové buňky se mohou významně podílet na integritě endotelu cév. Podle původní představy se mohou diferencovat do podoby endoteliálních buněk, a tím zacelit defekt v endotelu. Nověji se předpokládá, že jsou integrovány do endote-*

liálních buněk mechanismem „cell-cell fusion“. Je však možné, že se uplatňují oba mechanismy. EPC jsou mobilizovány a aktivovány z kostní dřeni do periferní cirkulace. Tento proces je regulován řadou růstových faktorů, enzymů, ligandů a receptorů buněčných povrchů, jakož i přímým účinkem zvýšeného průtoku krve v kostní dřeni. Intenzivní fyzický trénink vede k účinné aktivaci a stimulaci EPC. Při pravidelné fyzické aktivitě se zvyšuje hodnota EPC jak u zdravých, tak u nemocných s postižením cév. Toto zvýšení může dosahovat až 280 % během čtyř týdnů pravidelného cvičení. Takovéto zvýšení může být částečně vysvětleno stimulací kostní dřeni v důsledku lokálního zvýšení dostupnosti NO. Současně může cvičení také ovlivnit up-regulaci EPC buněk s jejich sníženým poškozením apoptózou. To je pravděpodobně zprostředkováno inhibicí pro-apoptického enzymu kaspázy-3. Funkce a počet EPC mohou být také nepřímo ovlivněny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP). Protizánětlivý účinek aerobního cvičebního tréninku je spojen s ovlivněním systémových biomarkerů zánětu, především cirkulujících cytokinů a CRP. Jak známo, v patogenezi aterosklerózy se uplatňuje řada cytokinů (IL-1, 4, 6, 8, 10) a makrofágy uvolňovaných cytokinů, jako je TNF $\alpha$ , interferon- $\gamma$  a CSF (colony stimulating factor). Většina současných studií se shoduje v tom, že intenzivní fyzický trénink redukuje množství prozánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  a CRP). Současně stoupá koncentrace protizánětlivých cytokinů, především IL-10 a IL-4. Je tedy zřejmé, že pozitivní účinek dlouhodobého aktivního cvičení může být vysvětlen souhrou více mechanismů, zahrnujících zvýšenou aktivitu NO a antioxidační účinek, pokles prozánětlivých cytokinů v tukové tkáni, kosterních svalech a zvýšení celkové regenerační kapacity endotelu, vyjádřené počtem cirkulujících EPC.

Ke snížení počtu cirkulujících EPC může vést i zvýšená prozánětlivá aktivita adipocytokinů, jak ukazují studie u výrazné obezity, a jeho opětovné zvýšení po úbytku viscerální tukové tkáně při dietním režimu.

Cirkulující progenitorové buňky byly také sledovány u nemocných po transplantaci ledviny. S obnovením renální funkce a úpravou metabolických poruch spojených s chronickým selháním ledvin se počty EPC v periferní krvi zvyšují, nedosahují však hodnot u zdravých jedinců.

#### Literatura

O'Hare AM, Towney K, Bacchetti P, et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003;41:447–454.

Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J of Cardiol* 2010; 141:214–221.

Woywodt A, Kirschs T, Haubitz M. Circulation endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:7–10.

Závada J, Kideryová L, Pytlík R, Tesař V. Circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitors in kidney disease – victims, witnesses, or accomplices? *Folia Biol* 2008;54:73–80.

## Nový vazač fosfátů na obzoru?

Bloch GA, Brillhart SL, Persky MS, Amer A, Slade AJ. Efficacy and safety of SBR759, a new iron-based phosphate binder. *Kidney Int* 2010;77:897–903.

Ideální vazač fosfátů v trávicím traktu u dialyzovaných pacientů stále chybí a hledá se. Zkoumají se i látky obsahující železo. Tři byly po prvních příslibech opuštěny (citrátová sloučenina Fe, hydroxykarbonátový komplex železa a magnezia, a neionický komplex železa a polymaltózy) – důvodem byla buď nedostatečná účinnost, či nežádoucí účinky (Zaritsky, 2010; Hergessel, 1999). Nyní je zkoušena další.

Předložená práce prezentuje výsledky klinické zkoušky fáze I s novým vazačem fosfátů na bazi železa. Látka má označení SBR759.

Z původně zvažovaných 69 osob jich část neprošla přísnými vazačovými a vyřazovacími kritérii, včetně např. jen malého nárůstu fosfatémie ve vymývacím období (wash-out), tzn. že lék byl podáván 44 hemodialyzovaným pacientům, a to v rozdílných dávkách (dávkování bylo přiřazeno randomizací). Nejnižší byla dávka 3,75 g/den, nejvyšší 22,5 g/den. Období podávání léku trvalo čtyři týdny a dokončilo ho 39 osob. Předčasné ukončení bylo zaznamenáno u tří (ze čtyř) osob léčených nejvyšší dávkou, a tato dávka se proto považuje z hlediska bezpečnosti za nevhodnou. Ostatní dávky (3,75–15 g/den) byly nejen velmi účinné, ale i dobře tolerovány. Pro představu – již v prvním týdnu po podávání léku fosfatémie významně klesla u všech léčených; po čtyřech týdnech léčby byl průměrný pokles o 0,45 mmol/l (1,41 mg/dl) při dávce 3,75 g/den a o 0,63 mmol/l (1,94 mg/dl) při dávce 15 g/den.

Pečlivě zaznamenávány byly všechny nežádoucí účinky. Celkem jich bylo zaznamenáno 189, avšak 50 % z nich nastalo ve fázi studie ještě před prvním podáním léku (tj. v době screeningu či podávání předchozího typu vazače či v období wash-out). K zaznamenaným projevům během užívání zkušební medikace patřily: změny barvy stolice (celkem 19 osob; bez vztahu k podávané dávce), průjem (celkem 11 osob; mírně častější při vyšších dávkách) a překvapivě i hypokalcémie (celkem 6 osob, opět častější při vyšší dávce). Gastrointestinální příznaky byly hodnoceny klinickou škálou GSRS, která zahrnuje 15 položek rozdělených do pěti podskupin (průjem, polykání, bolesti břicha, reflux a zácpa), každý z nich subjektivně pacienty kvantifikovaný na škále v rozsahu 1–7 (bez projevů až po velmi silné obtíže).

Nenastaly žádné výchyly v sérových koncentracích feritinu či saturace transferinu železem; rovněž ostatní sledované laboratorní ukazatele (glukóza, intaktní PTH, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, LDL cholesterol) se nezměnily během čtyřtýdenní léčby preparátem SBR759.

Je důležité uvést, že přípravek je ve formě prášku (nikoli tabletky). Prášek je rozpustný v nevelkém množství (30–60 ml) tekutiny (ochucené vody). Tato forma je pro pacienta přijatelná, vzhledem k velkému množství jiných léků podávaných dialyzovaným pacientům per os.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

Primárním cílem této otevřené klinické studie fáze I probíhající v jednom centru u hemodialyzovaných pacientů bylo ověřit účinnost a bezpečnost (tolerabilitu) zkoušené látky v různých velikých dávkách. Ze statistického pohledu bylo primárním cílem stanovit změnu koncentrace fosforu mezi koncem vymývacího období a koncem čtyřtýdenního terapeutického období.

Pokles fosfatémie byl očekávaný a v tomto smyslu lék splnil svou indikaci. Nežádoucí účinky nebyly závažné a nezpochybnily navazující plánování dalších fází klinických zkoušek. Poněkud překvapivým nálezem byl pokles kalcémie u některých nemocných. U žádného dosud zkoušeného (a následně zamítnutého) vazače na bazi železa nebyla hypokalcémie popsána. Autoři v diskusi uvádějí, že příčinu poklesu kalcémie u přípravku SBR759 neznají. V budoucnu je však potřeba se tímto aspektem zabývat podrobněji (častější monitorování koncentrací kalcia) (Zaritsky, 2010).

V čem by tato látka mohla být výhodná ve srovnání s dosud používanými vazači fosfátů v trávicím traktu? Princip všech současných vazačů je shodný: z původní sloučeniny se uvolní určitá část (kov v případě vazačů s obsahem kovu, ať již kalciových či na bazi lantanu, resp. dřívě aluminia; jiná molekula v případě nekovových vazačů) a na uvolněné vazebné místo se pevně naváže

fosfát. Tato nově vzniklá molekula je nevstřebatelná a vylučuje se stolicí. Původní uvolněná molekula je částečně (obvykle velmi málo) vstřebatelná. Kalciové sloučeniny disponují výrazně vyšší vstřebatelností než sloučeniny lantanu či aluminia. Aluminiové sloučeniny byly opuštěny, neboť i malá vstřebaná část se při chronickém užívání akumulovala. Lantanové sloučeniny nejsou považovány za takto rizikové, a to ze dvou důvodů: absorpce je naprosto minimální a eliminace není ledvinami, ale biliární cestou (přesto se věnuje i nadále velká pozornost aspektu bezpečnosti). Sevelamer je odlišný v tom, že vlastní sloučenina je zcela nevstřebatelná. Uvolnění vazby u sevelamer hydrochloridu však snižuje (mírně) pH (to odpadá u sevelamer-karbonátu, nedávno zaregistrovaného u FDA) (Fan, 2009).

Sloučeniny železa kopírují teoretické vlastnosti uvedené výše a v tomto směru neznamenají žádnou novinku. Uvolněné železo je částečně k dispozici pro vstřebání. Protože železo obecně dialyzovaným pacientům dodáváme, zdálo by se, že případný vstřebaný podíl je nejen nezávadný, ale možná i žádoucí. Vstřebání je však pravděpodobně velmi malé a rozhodně nenahradí dosud zavedenou parenterální substituci Fe jako součást léčby renální anémie. To vyplývá jak z teoretických předpokladů (22,5 g zkoušeného přípravku poskytne srovnatelné vstřebatelné železo jako jedna tableta běžného přípravku železa pro perorální podání; přitom jako vazač fosfátů byla definitivně ověřena nižší dávka vazače), tak i z nezměněných ukazatelů stavu zásob železa v organismu (nezměněné koncentrace feritinu i saturace transferinu).

Výhodou přípravku SBR759 tedy není sloučenina jako taková, ale možnost podání v práškové formě (tj. po rozpuštění jako nápoj) a jiný kov (Fe). V práškové formě jsou dosud mezi vazači prezentovány dvě sloučeniny: sevelamer-karbonát a zde zmiňovaná sloučenina železa. Zatímco sevelamer-karbonát je již registrovaný, uvedená sloučenina železa má před sebou ještě dlouhou cestu.

Ještě zbývá začlenit prezentovaná data do širšího kontextu (Hutchinson, 2009). Jak již uvedeno, nejedná se o nový princip léčby, ale o novou sloučeninu využívající shodný princip účinnosti (vazba fosfátů ve střevě). Ve výhledu je možnost jiného zásahu, a sice blokáda transportu fosfátů ze střeva do oběhu. I zde je ještě cesta ke klinické praxi daleká, doufejme však, že nebude trvat dlouho.

#### Literatura

- Fan S, Ross C, Mitra S, et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3794–3799.
- Hergessel O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:863–867.
- Hutchinson AJ. Oral phosphate binders. *Kidney Int* 2009;75:906–914.
- Zaritsky JJ, Salusky IB. Ironing out the phosphorus problem. *Commentary. Kidney Int* 2010;77:845–847.

## Normalizace endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin je spojena se snížením cirkulujícího visfatinu/NAMPT. Nový marker endoteliálního poškození?

Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009;23:241–248.

**K**ardiovaskulární onemocnění je často sdruženo s chronickým onemocněním ledvin. Roční mortalita sdruženého postižení je 10–20krát vyšší než v obecné populaci. Jejich společným

jmenovatelem je poškození endotelu cév. Endoteliální dysfunkce, proliferace buněk hladkého svalstva stěny cévní a fibrinolýza jsou velice časté jak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), tak současně představují patogenetické změny charakteristické pro onemocnění kardiovaskulární. Úspěšná transplantace ledviny znamená významnou změnu vedoucí k úpravě renálních funkcí a řady metabolických abnormalit spojených s CKD. Současně však může zlepšit až upravit dysfunkci endotelu, a tím příznivě ovlivnit mortalitu i morbiditu nemocných.

Ve studiích citovaných autorů bylo opakovaně prokázáno spojení mezi sekrecí adipocytokinů, tukovou tkání a endoteliální funkcí. Adipokin adiponectin může blokovat proliferaci buněk hladkého svalstva cévní stěny a potlačit konverzi makrofágů na pěnové buňky. Ve studii zahrnující pacienty bez onemocnění ledvin byl prokázán těsný vztah mezi hypo adiponectiněmi a endoteliální dysfunkcí. Zvýšená plazmatická koncentrace adiponectinu se po úspěšné transplantaci ledviny rychle upravuje. Nově byla upřena pozornost na adipokin visfatin, jehož koncentrace je také významně zvýšena u pacientů s CKD a koreluje s renální funkcí. Visfatin – známý též jako NAMPT (nikotinamid fosforibosyltransferáza) či pre-B-cell colony-enhancing faktor I – je exprimován endoteliálními buňkami a jako nezávislý prediktor koncentrace solubilní vaskulární buněčné adhezivní molekuly (sVCAM-1) představuje marker endoteliálního poškození. Předpokládá se proto, že prokazované zlepšení endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin bude proto spojeno se změnami těchto cytokinů.

Na základě tohoto předpokladu autoři hodnotili endoteliální funkci měřením elasticity stěny brachiální arterie sonograficky a korelovali výsledky s plazmatickými koncentracemi visfatinu, adiponectinu, hsCRP a s inzulinovou rezistencí (HOMA-IR) před transplantací ledviny a po ní. Získaná data byla srovnávána s výsledky získanými u zdravých kontrol. Do studie bylo zahrnuto celkem 58 nemocných (průměrný věk 27 ± 6 let) po transplantaci ledviny od živého dárce, kteří byli předtím pravidelně dialyzováni minimálně šest měsíců (7–23 měsíců) s minimálně jednou shodou v HLA systému (studie je z Turecka, muslimské země, kde odběr ledvin od kadaverózních dárců není oficiálně zaveden). Ze studie byli vyloučeni nemocní s anamnézou diabetes mellitus a kardiovaskulárních onemocnění, užívající inhibitory ACE, sartany, statiny a suplementy vitamínů. Dále byli vyloučeni nemocní s výrazně sníženou funkcí dárčovské ledviny, ledvinou od dárců mladších než 18 let, s pozitivitou cross-match a ABO inkompabilitou. Následně byli také vyloučeni příjemci ledvin léčení sirolimem, ATG a OKT-3. Základní imunosupresivní režim sestával z cyklosporinu A či tacrolimu v kombinaci s mykofenolát mofetilem a kortikosteroidy. Plazmatické koncentrace visfatinu a adiponectinu byly stanoveny před transplantací a dále 30. a 90. den. Stanovení visfatinu bylo provedeno ELISA metodou, adiponectinu RIA metodou. Současně byly vyšetřeny další laboratorní parametry související s metabolismem sacharidů a lipidů. Endoteliální funkce byla měřena pomocí pulsové vlny určující elasticitu na brachiální arterii (FMD) pomocí ATL 5000 sonografického systému se sondou 12 MHz (na předloktí bez AV fistule). Vyšetření bylo provedeno po 12hodinovém lačnění v poloze na zádech po relaxaci 15 min, a to ve stejných časových intervalech jako laboratorní stanovení.

Z výsledků studie je zřejmé, že předtransplantační hodnoty visfatinu, adiponectinu, hsCRP a HOMA indexu byly významně vyšší u pacientů s CKD ve srovnání s kontrolami. V potransplantačním období (30. a 90. den) se zvýšené hodnoty visfatinu a adiponectinu významně snížily, a to ve vztahu k hodnotám předtransplantač-

ním, a byly jen lehce zvýšeny při srovnání s hodnotami získanými u zdravých kontrol. Hodnoty FMD (flow mediated dilatation) byly výrazně nižší v předtransplantačním období a signifikantně se zvýšily po transplantaci (vztaheno k hodnotám předtransplantačním a ke kontrolní skupině). Visfatin i adiponectin negativně korelovaly s FMD před transplantací i po ní. Při hodnocení mnohorozměrnou analýzou bylo prokázáno, že *visfatin představuje nezávislý faktor vztahu s FMD, což nebylo při této analýze prokázáno pro hsCRP ani adiponectin*. Uvedená studie demonstruje dramatický a bezprostřední účinek transplantace ledvin na cirkulující parametry endoteliální dysfunkce.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Adiponectin byl dosud považován za velmi citlivý marker funkce endotelu u kardiologických a nefrologických nemocných. Poslední studie publikovaná Menonem a spol. však ukázala, že zvýšené hodnoty adiponectinu (považované za pozitivní marker u kardiologických nemocných) mohou být u nemocných s CKD spojeny s horší prognózou. Podobně jako u leptinu autoři uvádějí, že jde o celkovou měřenou hodnotu adiponectinu, avšak rozhodující je poměr mezi nízkou- a vysokomolekulárním adiponectinem. Jejich poměr může ovlivnit řada dalších faktorů, jako je reziduální renální funkce, zánět, malnutrice či proteinurie, které pak spolu rozhodují o rovnováze mezi monomerním a multimerickým adiponectinem.*

*Naproti tomu FMD a visfatin byly v těsné korelaci, a visfatin tak představoval nejlepší prediktor endoteliální dysfunkce měřené průtokovou vazodilatací.*

*Tuková tkáň je složena z tukových buněk (zralých adipocytů) a z buněk stromatu zahrnujících makrofágy, lymfocyty, endotelové buňky a preadipocyty. Všechny tyto buňky mají velmi aktivní endokrinní (parakrinní i autokrinní) aktivitu a podílejí se na regulaci energetické homeostázy a na remodelaci tkání. Tvoří a secernují adipokiny: jako jsou hormony (leptin, resistin, angiotensinogen), cytokiny (TNF $\alpha$ , interleukin-6, -8, -10, MPC-1), enzymy (cytochrom P450 aromatáza, triacylglycerolová lipáza, 17 $\beta$ -hydroxybutyrátdehydrogenáza typu I a 2, PAI-1, ACE, CETP, adiposin), prostacykliny (PGE), růstové faktory (VEGF, HGF), faktory komplementu (komplementový faktor 3b), adiponectin a visfatin, které spolupůsobí v řadě funkcí, jako je regulace chuti k jídlu, výdej tělesné energie (termogeneze) a citlivost na inzulín, ovlivňují zánět a imunitu, působí na cévní endotel a na metabolismus steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk nebo podporují jejich přežívání.*

*Leptin je produkt „obézního genu“ (ob), produkovaný především bílou tukovou tkání. Jeho účinek je realizován prostřednictvím membránového receptoru. Je regulátor energetické homeostázy, informuje hypothalamové centrum o stavu energetických tukových zásob. Pravděpodobně spouští komplexní adaptační reakce organismu při dlouhodobém nedostatku potravy. Je senzorem energetické nerovnováhy.*

*Receptor pro leptin (ObR) je kódován diabetickým genem (db; alternativní sestřihy db-genu vytvářejí 6 izoformy – ObRa až ObRf). Dlouhá varianta ObRb má hlavní vliv na regulaci obezity; velké množství se nalézá v hypothalamu, v hlavním místě účinku leptinu.*

*Nucleus arcuatus (ARC) v hypothalamu je leptinovým signální začátkem centrem. Leptin zde ovlivňuje dvě signální dráhy: 1) aorexigenní (podporující chuť k jídlu), která působí přes neuropeptid Y (NPY) a přes „agoutirelated“ protein (AgRP); 2) anorexigenní*

*(potlačující chuť k potravě), která působí přes proopiomelanocortin (POMC) a „kokainem a amfetaminem“ regulovaný transkript (CART) prostřednictvím Ob-Rb formy leptinového receptoru.*

*Adiponectin (ADN) je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kolagenem VI a X a s komplementovým faktorem Clq. Je kvantitativně nejbohatějším peptidem produkovaným adipocyty. Jeho koncentrace v plazmě s rostoucím množstvím tukové tkáně na rozdíl od leptinu klesá. Jeho sekrece/exprese se zvyšuje působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR, a snižuje se glukokortikoidy a  $\beta$ -adrenergními agonisty. Má silný protizánětlivý a antiaterosklerotický účinek včetně inhibice exprese TNF $\alpha$ .*

*Koncentrace adiponectinu (ADN) klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem. Ačkoli je u nefrologických nemocných ve srovnání s běžnou populací relativně vyšší (podobně jako leptin), jeho snížená hodnota i zde představuje zvýšené riziko. Po transplantaci ledviny zvýšená hodnota ADN klesá, což nepochybně souvisí s funkcí ledvinové tkáně v procesu jeho biodegradace či eliminace.*

*Hypo adiponectinémie koreluje s inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií.*

*Resistin má pravděpodobně prodiabetogenní vlastnosti. Jeho koncentrace sice koreluje se stupněm adipozity, nikoli s inzulínovou rezistencí.*

*Inhibitor 1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1) se podílí na tvorbě trombů, a tím ovlivňuje klinický průběh akutních i chronických kardiovaskulárních onemocnění. Plazmatická koncentrace je značně ovlivněna množstvím viscerální tukové tkáně. Zatímco adiponectin má antiaterogenní účinek, PAI-1 podporuje rozvoj aterosklerózy. Zvýšená hodnota je důležitým rysem inzulínové rezistence; prozánětlivé cytokiny hrají důležitou úlohu při jeho nadměrné expresi. PAI-1 má pravděpodobně přímou kauzální úlohu při rozvoji obezity a inzulínové rezistence.*

*Obezita mění buněčné složení i funkci tuku v tukové tkáni. Obézní jedinci mají vyšší podíl makrofágů (pocházejících pravděpodobně z kostní dřevě), které jsou hlavním zdrojem prozánětlivých cytokinů. Těž zralé adipocyty produkují cytokiny (např. TNF $\alpha$ , IL-6), preadipocyty tvoří však více TGF- $\beta$ , monocytů chemoatrahujícího proteinu 1 (MCP-1) a inhibitoru plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1).*

*Visfatin je ubiquitní adipokin, který v roce 2005 poprvé popsal Fukuhara a spol., původně jako růstový faktor pro časné formy B-lymfocytů (pre-B colony enhancing factor) a jako faktor s inzulínovým-mimetickým účinkem. Je produkován především ve stromálních buňkách viscerálního tuku makrofágovými buňkami typu CD14+. Visfatin v tukové tkáni reguluje maturaci adipocytů a jeho lokální up-regulace urychluje jak maturaci adipocytů, tak depozici tuku v buňkách. Visfatin je tvořen mnohem více viscerálním tukem ve srovnání s tukem subkutánním. Jeho koncentrace pozitivně koreluje s adiponectinem a ovlivňuje inzulínovou rezistenci. V experimentálních studiích byl zvýšen při hyperglykémii, a naopak snižován při podání inzulínu a somatostatinu. Má přímou vazbu k dostupnosti nutrientu a buněčné bioenergetice. Novější studie nyní přisuzují visfatinu i roli enzymu (NAMPT) katalyzujícímu biosyntézu NAD (nikotinamidadenin dinukleotidu) a ovlivňujícímu inzulínovou rezistenci v tukové tkáni. Visfatin tak zasahuje do glukózové homeostázy a má významný antidiabetický účinek, který moduluje i funkci  $\beta$ -buněk. Zajímavé jsou i nálezy prokazující změny visfatinu po tělesném cvičení: jeho krátkodobé zvýšení bezprostředně po tréninku a dlouhodobé snížení při pravidelném dlouhodobém cvičení nepochybně souvisí s hodnotami glukózy a inzulínu.*

Koncentrace visfatinu může být také ovlivněna změnou tělesné hmotnosti, tedy úbytkem tukové tkáně. Visfatin stimuluje rovněž expresi IL-6 a IL-8 a je spojen s parametry oxidačního stresu.

Jeho změny spojené s transplantací ledvin nejsou dosud plně objasněny, nicméně je zřejmé, že v potransplantačním období dochází k zásadním změnám v řadě metabolických parametrů, které mohou významně ovlivnit rozvoj kardiovaskulárních komplikací změnami endoteliální funkce. Visfatin tak může sloužit jako časný marker poruchy funkce endotelu.

Recenzovaná studie má pochopitelně svoje limity. Především počet nemocných nebyl dostatečný a byl významně selektovaný (transplantace od živých dárců, mladí nemocní, vyloučení diabetici a pacienti užívající inhibitory ACE, sartany a statiny). Studie také nebyla schopna jasně vysvětlit vztah mezi koncentrací visfatinu a změnami endoteliální funkce. Nebyl však prokázán rozdíl v účinku jednotlivých užitých imunosupresiv.

#### Literatura

Axelsson J, Witasap A, Carrero JJ, et al. Circulation of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor I in relation to genotype, GFR body composition and survival in patient with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;49:237–241.

Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Soltani R, Kirwan JP. Plasma visfatin is increased after high-intensity exercise. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:3–8.

Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin a new adipocytokine is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2009;41:150–153.

Menon V, Li L, Wang A, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2599–2603.

## Další pokus o minimalizaci nefrotoxicity po transplantaci ledviny – studie SMART

Guba M, Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Nohr-Westphal C, Brockmann J, Andrassy J, Reinke P, Pressmar K, Hakenberg O, Fischereder M, Pascher A, Illner W-D, Banas B, Jauch K-W; for the SMART-Study Group. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. *Transplantation* 2010;90:175–183.

Cílem mnoha studií je snížení nefrotoxicity při zachování účinné imunosuprese u nemocných po transplantaci ledviny. Nefrotoxicita inhibitorů kalcineurinu (CNI) je diskutovaný problém, který zřejmě přispívá k dysfunkci štěpu. Imunosupresivní terapie bez CNI založená na sirolimu (rapamycinu) je ale spojena s vyšším výskytem akutních rejekcí, opožděným hojením operační rány a tvorbou lymfokél. Proto bylo cílem této studie zavést režim bez CNI s odstupem 10–24 dní po transplantaci. Studie SMART trvala 12 měsíců, jako indukce byl použit antithymocytární globulin ATG-Fresenius v jedné indukční dávce 4 mg/kg u prvních 25 pacientů; protože ale byl pozorován vyšší výskyt akutních rejekcí (41 %), byla u dalších nemocných podána jednorázová dávka 9 mg/kg. Nemocní byli dále léčeni cyklosporinem A, MMF a kortikosteroidy. Mezi 10. a 24. dnem pak byli nemocní randomizováni k léčbě kombinací CsA + MMF + P, anebo k léčbě SRL + MMF + P. Ze 198 nemocných bylo randomizováno 141, do studie nakonec nebyli většinou zařazeni nemocní s problematickým hojením operační rány a pokračující rejekcí. Do studie byli zařazeni nemocní po transplantaci od kadaverózních nebo žijících dárců s PRA < 30 %. Studii dokončilo 44 nemocných léčených sirolimem a 57 nemocných ve skupině s cyklosporinem. Cílové hodnoty imunosuprese byly běžné jako v ostatních studiích: u sirolimu 12 ng/ml a 5–10 ng/ml od 3. měsíce, cyklosporinu A 200–250 ng/ml prvních 14 dní a následně 100–150 ng/ml

od 4. měsíce. Úvodní dávky MMF byly zpočátku vyšší – 3 g/den, po randomizaci 2 g/den. Protivirová a antibakteriální profylaxe byla standardní. Primárním sledovaným parametrem studie byla eGFR 12. měsíc, sekundárními sledovanými parametry byl výskyt akutních rejekcí, doba do první rejekce, přežití štěpů a pacientů. Biopsie byly analyzovány podle Banffské klasifikace z roku 1997.

Studie probíhala v letech 2005–2007 v šesti německých centrech. Medián konverze imunosuprese byl 18 dní. Renální funkce ve 12. měsíci byla významně lepší u nemocných se změnou imunosuprese na sirolimus, rozdíl v eGFR byl 10,0 ml/min a v sérovém kreatininu 0,23 mg/dl. Proteinurie se vyskytla u 7 % nemocných léčených sirolimem a u 1 % léčených cyklosporinem. Před randomizací byl výskyt akutní rejekce 15 %, po randomizaci pak 17,4 % ve skupině se sirolimem a 15 % ve skupině s cyklosporinem A. Všechny rejekce byly steroid-senzitivní. Přežití pacientů bylo 99 % v obou skupinách, přežití štěpů bylo 99 % ve skupině se sirolimem a 97 % ve skupině s cyklosporinem A. Selhání léčby bylo častější ve skupině se sirolimem (51 vs. 21 %). Selhání léčby bylo definováno výskytem rejekce anebo nežádoucími účinky terapie, kvůli nimž byla změněna. Nejčastěji šlo o pneumonie a problematické hojení operačních ran. Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 54 % nemocných léčených sirolimem a u 66 % nemocných léčených cyklosporinem A. Ve skupině se sirolimem bylo popsáno více kožních lézí včetně vředů v ústech a přechodné zvýšení koncentrace lipidů. Infekce byly častější u nemocných léčených cyklosporinem A, a to včetně CMV nemoci. Infekce BK virem se vyskytla u dvou nemocných léčených sirolimem. Nádory se vyskytly u čtyř nemocných ve skupině s cyklosporinem – šlo o karcinom ledviny, kolorektální karcinom, squamózní karcinom nosní dutiny a non-hodgkinský lymfom v transplantované ledvině, který si vyžádal grafektomii. Ve skupině se sirolimem nebyly nádory pozorovány.

Tato studie ukázala na lepší funkci transplantované ledviny po časně konverzi na sirolimus. Její výsledky je ale třeba zvažovat v kontextu zařazení málo rizikových nemocných, současné léčby s MMF a předpokládaného vyššího výskytu nežádoucích účinků včetně proteinurie.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je dalším pokusem o zavedení imunosupresivního režimu bez inhibitorů kalcineurinu a má celou řadu kritických momentů. Autoři této německé studie použili jednorázovou indukci s ATG-F ve vyšší dávce u tzv. málo rizikových nemocných. Doba konverze byla zvolena bezprostředně po vymizení chirurgických komplikací. Konverze byla zvolena jako postupná, kdy byly po tři dny sníženy dávky cyklosporinu na polovinu. Rovněž dávky MMF byly zpočátku vysoké. Byla použita silnější imunosuprese, zřejmě proto, aby se autoři vyhnuli zkušenostem H. Ekberga ve studii *Symphony*, kde byl vysoký výskyt rejekcí de novo při léčbě sirolimem a MMF bez CNI (Ekberg et al., 2007). V této komentované studii byl výskyt rejekcí ve skupině se sirolimem jen o málo vyšší než ve skupině s cyklosporinem, a přitom funkce štěpu byla lepší ve skupině se sirolimem. Podíváme-li se ale na počty nemocných, kteří dokončili 12. měsíc a byli léčeni sirolimem, zjistíme, že to bylo asi 60 %. Zbytek byl převeden na jinou léčbu, protože nemocní léčbu netolerovali. Proto autoři všechny své výsledky uvádějí jako „intent to treat“ – nemocní měli sirolimus a MMF dostávat, ale v průběhu studie byli převedeni na jinou léčbu; pro potřebu studie ale byli posuzováni, jako kdyby tuto léčbu užívali!

Navíc randomizaci podstoupilo o 25 % méně nemocných, než kolik jich bylo zpočátku zařazeno do studie. Jedním z důvodů byl

vysoký výskyt rejekcí ještě před randomizací. To připomíná známou studii 310, v níž rovněž nebyla významná část nemocných randomizována, a to ovlivnilo správnou interpretaci výsledků (Oberbauer et al., 2005). Navíc se ukázalo, že jednorázová dávka 4 mg/kg preparátu ATG-Fresenius je zcela nedostatečná k zabránění rejekcí (výskyt 41 %) i ve skupině s PRA < 30 %. Tyto údaje poněkud zpochybňují tvrzení, že výskyt akutních rejekcí je v současnosti kolem 15 %. To je pravda v případě klinických studií u rizikových prvních příjemců transplantace ledviny (PRA < 20 %) a po podání indukční imunosuprese s basiliximabem.

Za komentář také stojí vyšší výskyt zhoubných novotvarů. Rozhodně není běžné, že se u čtyř nemocných ze 150 randomizovaných vyvine malignita do 12 měsíců po transplantaci. Může se jistě jednat o chybu malých čísel, ale stejně tak může jít o průkaz nadměrné imunosuprese s indukcí ATG-Fresenius v jedné vyšší dávce při jinak standardní léčbě s cyklosporinem A, MMF a kortikosteroidy.

Studie byla provedena u velmi málo rizikových nemocných, a proto je obtížné generalizovat její výsledky a doporučovat paušální časné verze z CNI. Přitom právě rozpoznání rizikových nemocných, u nichž není možné imunosupresi snižovat již v době před transplantací, je jedním z velkých úkolů transplantologie.

#### Literatura

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562.

Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 2005;18:22.

## Akutní poškození ledvin a prognóza pacientů s akutní závažnou hypertenzí

Szcech LA, Granger CB, Dasta JF, Amin A, Peacock WF, McCullough PA, Devlin JW, Weir MR, Katz JN, Anderson FA Jr, Wyman A, Varon J; Studying the Treatment of Acute Hypertension Investigators. Acute kidney injury and cardiovascular outcomes in acute severe hypertension. *Circulation* 2010;121:2183–2191.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a akutní poškození ledvin (AKI) jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Arteriální hypertenze je dobře dokumentovanou příčinou chronického selhání ledvin a podobně je znám i nepříznivý vliv vysokého krevního tlaku na progresivní pokles glomerulární filtrace bez ohledu na základní příčinu CKD. Existuje rovněž dostatek důkazů pro příznivý vliv správně vedené antihypertenzní léčby na zpomalení poklesu funkce ledvin u chronických nefropatií. Naopak víme mnohem méně o vlivu akutní akcelerace hypertenze na funkci ledvin. Vztah mezi AKI a CKD u pacientů se závažnou akutní hypertenzí studovala skupina vědců v rámci iniciativy „Studying the Treatment of Acute Hypertension (STAT) registry“.

STAT je observační multicentrická americká studie, která sleduje rutinní management a osud pacientů s akutní závažnou hypertenzí léčených v prostředí jednotek intenzivní péče nebo urgentního příjmu (tzn. kde je možná intravenózní antihypertenzní terapie a současná invazivní monitorování krevního tlaku). Autoři analyzovali data od 1 566 dospělých pacientů, kteří splnili následující kritéria pro závažnou akutní hypertenzi: systolický krevní tlak > 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak > 110 mm Hg a současná léčba hypertenze kontinuální intravenózní infuzí v prvních 24 hodinách hospitalizace. Použitá antihypertenziva zahrnovala diltiazem, enalapril, esmolol, fenoldopam, hydralazin, labetalol,

metoprolol, nicardipin, nitroglycerin, phentolamin, nitroprusid sodný a verapamil. Ze studie byli vyloučeni nemocní v perioperačním nebo v peripartálním období a pacienti, u nichž byla léčba zahájena odloženě (po 24 hodinách od přijetí) či pokud nevyžadovali intravenózní terapii hypertenze. Sérové koncentrace kreatininu byly registrovány ve čtyřech časových bodech: v období 12 měsíců předcházejících hospitalizaci (pokud bylo vyšetření provedeno), v době přijetí a v době propuštění z nemocnice a zaznamenána byla i nejvyšší dosažená hodnota kreatininu za hospitalizace. Glomerulární filtrace byla odhadnuta dle MDRD. Stupeň chronického onemocnění ledvin byl kategorizován dle K-DOQI: normální funkce ledvin > 90 ml/min, mírná dysfunkce 60–89 ml/min, středně závažná 30–59 ml/min, závažná < 30 ml/min a vyžadující dialýzu. Relativní změna v glomerulární filtraci byla vypočtena rozdílem nejnižší zaznamenané hodnoty a nejčasněji získané (tj. před hospitalizací nebo v době přijetí) děleným nejčasněji získanou. Akutní změna ve funkci ledvin byla následně kategorizována dle kritérií RIFLE (tj. risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease). Rozdíl menší než 25 % byl klasifikován jako žádná změna funkce ledvin, pokles odhadnuté glomerulární filtrace o 25–50 % jako „risk“, o 50–75 % jako „injury“ a pokles o více než 75 % jako „failure“. Pacienti v konečném stadiu CKD byli analyzováni odděleně.

Dle uvedených kritérií mělo 79 % pacientů s akutní závažnou hypertenzí přinejmenším mírnou formu CKD (stadium II). Stadia II, III, IV a V byla ve sledované populaci zastoupena 32 %, 23 %, 11 % a 11 %. Pacienti se závažnějším stupněm CKD měli všeobecně vyšší krevní tlak a měli více komorbidit (onemocnění srdce, diabetes mellitus, ICHDK). Tato populace měla rovněž častější komplikace v podobě levostranného srdečního selhání, non-Q infarktu myokardu a největšího registrovaného poklesu funkce ledvin v rámci AKI. Z celkové kohorty se AKI dle předdefinovaných kritérií nevyvinulo u 64 % nemocných, 15 % mělo akutní pokles glomerulární filtrace v rozmezí 25–50 % výchozí hodnoty, u 4,2 % došlo k poškození ledvin (tj. „injury“ dle RIFLE) a u 3,6 % pacientů k akutnímu selhání ledvin (tj. „failure“ a „loss“ dle RIFLE). K akutnímu poškození ledvin častěji došlo u pacientů s CKD, diabetem a ICHDK. S výjimkou nižší „baseline“ glomerulární filtrace u pacientů, jejichž stav byl následně komplikován závažnou formou AKI (30,1 vs. 54,0 ml/min,  $p < 0,0001$ ), nebyly shledány významné rozdíly mezi jednotlivými RIFLE kategoriemi v době přijetí (tj. krevní tlak, etnická skupina, přítomnost dalších komorbidit). Určité rozdíly byly nalezeny mezi typy antihypertenziv užívanými v době přijetí ve vztahu ke kategorii AKI. Větší část pacientů s AKI užívala diuretika před přijetím ( $p < 0,001$ ). Žádné rozdíly nebyly zaznamenány ve vztahu k inhibitorům ACE či blokátorům AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotensin II. Rozvoj závažnějších forem AKI byl provázen vyšším rizikem dalších orgánových komplikací, především akutním levostranným srdečním selháním, srdeční zástavou a zhoršením neurologických funkcí ( $p < 0,0001$  ve všech případech). Volba akutní medikace, její načasování a dosažení 10% redukce systolického krevního tlaku se nelišily mezi jednotlivými kategoriemi AKI. Závažnější formy AKI však byly provázeny potřebou delší intravenózní antihypertenzní terapie a kombinací více léčiv. Pacienti s AKI měli vyšší nemocniční ( $p < 0,001$ ) i 90denní mortalitu ( $p = 0,003$ ) a vyšší pravděpodobnost rehospitalizace pro selhání ledvin ( $p = 0,001$ ) nebo srdeční selhání ( $p = 0,034$ ). Mnohorozměrná analýza prokázala, že jakýkoli akutní pokles glomerulární filtrace během hospitalizace byl nezávisle spojen s vyšším rizikem úmrtí (odd ratio 1,05;  $p = 0,026$  na 10 ml/min poklesu filtrace). Autoři komentované studie uzavírají, že CKD je velmi častou komorbiditou (80 %) u pacientů přijímaných s akutní

těžkou hypertenzí a že AKI je častou formou (34 %) akutní orgánové dysfunkce, především u pacientů s CKD. Jakákoli kategorie AKI je spojena s větším rizikem morbidit a mortality.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.**

V čem spočívá přínos této observační studie? Jde o první studii, která poukazuje na vztah mezi rozvojem AKI a horší morbiditou a mortalitou u populace pacientů s akutní závažnou hypertenzí. Studie tak rozšiřuje spektrum akutních onemocnění, jejichž společným rysem je nápadně vyšší riziko krátkodobých i dlouhodobých komplikací, včetně vyššího rizika úmrtí, pokud dojde i k mírnému zhoršení funkce ledvin (Bagshaw et al., 2005; Loefet al., 2005; Lafrance a Miller, 2010; James et al., 2010; Coca et al., 2010). Je však nutné připustit, že závažnější formy AKI byly provázeny vyšším vstupním krevním tlakem, a tudíž nelze vyloučit, že spojitost s dalšími komplikacemi (akutní srdeční selhání, srdeční infarkt) odráží spíše tíži hypertenzní epizody než přímé komplikace AKI. Vliv AKI na dysfunkci vzdálených orgánů však lze přinejmenším teoreticky připustit. Argumentem k tomuto tvrzení je řada recentních studií, které přesvědčivě prokázaly vliv AKI na poruchu funkce vzdálených orgánů včetně srdce, plic či mozku (Li et al., 2009). Komentovaná studie rovněž ukazuje, že pacienti s CKD jsou v případě závažné akcelerace arteriální hypertenze vystaveni velmi vysokému riziku rozvoje AKI se všemi neblahými důsledky na dlouhodobý osud ledvin. Pozornost kliniků tak musí být věnována nejen dlouhodobé léčbě hypertenze, ale i časné identifikaci a terapii její akcelerace, včetně pečlivé monitorace renálních funkcí. Akutní zhoršení funkce ledvin by mělo být v kontextu uvedené studie interpretováno jako marker, který identifikuje vysoce rizikovou populaci pacientů, a to jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska. Studovaná populace nemocných může být rovněž vhodným kandidátem pro uplatnění nových renálních biomarkerů, které by umožnily časnější detekci AKI, a tím i včasější léčebnou intervenci.

Jaká jsou hlavní omezení studie? Pomineme-li její observační charakter, tak je to především otázka zvolených definic pro CKD

a AKI a jejich časové souvislosti. Jak uvádí v doprovodném editoriale prof. Chertow, vysoké procento pacientů klasifikovaných do skupiny CKD (téměř 4 z 5 pacientů ve sledované kohortě) může být značně nadhodnoceno (Chertow, 2010). Důvodem toho jsou dvě skutečnosti: 1) odhad glomerulární filtrace dle MDRD (původně odvozený od populace pacientů s glomerulární filtrací 25–55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u nemocných s mírnou formou CKD podhodnocuje dle některých studií skutečnou glomerulární filtraci (Glasscock, 2009); 2) diagnóza CKD byla učiněna pouze na základě jednoho výsledku sérové koncentrace kreatininu (na rozdíl od standardní definice snížené glomerulární filtrace po dobu alespoň tří měsíců), a to v řadě případů až v době přijetí do nemocnice, kdy případná elevace kreatininu mohla již odrážet rozvoj AKI. Prevalence AKI může být podobně uměle vysoká vzhledem k tomu, že autoři vycházeli pouze ze dvou hodnot kreatininu (baseline a nadir) a nezohlednili délku hospitalizace a počet stanovení kreatininu. Důsledkem může být fakt, že někteří pacienti klasifikovaní jako CKD a AKI ve skutečnosti neměli ani CKD ani AKI.

Dalším relativně závažným nedostatkem je definice „akutní“ závažné hypertenze. Ze studie není patrné, zda hypertenze v době přijetí byla skutečně akutní nebo chronická (89 % nemocných mělo anamnézu hypertenze). Otázkou zůstává, zda u pacientů s akutní závažnou hypertenzí existuje ideální léčebný postup a zda terapie zaměřená na snížení rizika rozvoje AKI sníží i rizika spojená s vyšší krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a letalitou těchto nemocných. Podobně je důležité pochopit mechanismy, které spojují onemocnění ledvin s kardiovaskulární morbiditou.

## Literatura

Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population based study. *Crit Care* 2005;9:R700–R709.

James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int* 2010 [Epub ahead of print]

Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:345–352.

Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:481–487.

Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:195–200.

## Selhání ledvin u mladého pacienta s maligní hypertenzí zachycené ve stadiu rozvinuté urémie

MUDr. Renáta Slavičková, Klinika nefrologie IKEM, Praha

### POPIS PŘÍPADU

Čtyřiatřicetiletý nemocný je přijat na spádové interní oddělení pro nechutenství, nevolnost, celkovou slabost, námahovou dušnost a „rozmazané vidění“. Lékaře vyhledal, když si manželka si všimla „mrtvolného zápachu“.

Kromě bledšího koloritu kůže a těžké arteriální hypertenze (až 230/150 mm Hg) je fyzikální nález bez odchylek. Laboratorní nálezy ve vstupním vyšetření jsou následující: sérový kreatinin 709  $\mu\text{mol/l}$ , urea 53,8 mmol/l,  $\text{K}^+$  v normě, pH 7,37, BE -3,5 mol/l,  $\text{HCO}_3^-$  20,7 mmol/l, fosfatémie 3,5 mmol/l, Hb 90 g/l, leukocyty  $20,3 \times 10^9/\text{l}$ , AST 1,3 mmol/l, ALT 3,5 mmol/l. Pacient je odeslán k další diagnostice a léčbě na Klinikou nefrologie IKEM.

Doplňujeme další diagnostická vyšetření: myoglobin  $> 1\,200 \mu\text{g/l}$ , CK 24,7  $\mu\text{mol/l}$ , přítomnost schistocytů v krevním obraze; močový sediment bez leukocyturie a bez erytrocyturie, proteinurie z 12hodinového sběru moči 0,9 g/24 h. Sonograficky obě ledviny měří v podélné ose 10 cm, s hyperechogenním a nehomogenním parenchymem; na rtg S + P je měštnání v malém oběhu s dilatací srdečního stínu. Protilátky ANCA a antiGBM jsou negativní.

Ihned zahajujeme intravenózní kontinuální aplikaci urapidilu. Stabilizace TK na hodnotách 140–150/80–90 mm Hg nastává během 24 hodin, kdy urapidil vysazujeme a pokračujeme malými dávkami beta-blokátoru a blokátoru kalciového kanálu.

Následující den doplňujeme echokardiografické vyšetření s nálezem dysfunkce levé komory srdeční s EF LK 40–45 % a hypokinezi ve středních segmentech, bez hypertrofie LK, s patologickou separací perikardu 10–13 mm. Na očním pozadí je zjištěna bilaterální hypertenzní angioretinopatie 4. stupně s edémem papil, třískovitými hemoragiemi a tvrdými ložisky.

V den přijetí je zavedena centrální žilní kanyla a provedena první bezheparinová hemodialýza, na kterou navazují po zjištění perikarditidy a nálezu na očním pozadí další dialýzy denně. Postupně bylo ultrafiltrací dosaženo 7kg váhového úbytku a modulem BCM ověřena normohydratace. Diuréza se pohybuje kolem 2 000 ml, glomerulární filtrace 0,2 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>.

Kontrolní echokardiografie po 10 dnech ukazuje perikard bez separace. Rovněž se upravují hodnoty aminotransferáz a myoglobinu a v krevním obraze vymizely schistocyty. Pacient již po první hemodialýze pocituje výraznou úlevu, v dalším období je zcela asymptomatický.

Postupně je upřesněna původně nemá osobní anamnéza a vychází najevo, že arteriální hypertenze byla zachycena již před dvěma lety a přechodně léčena, po krátké době pacient léčbu vysadil a dále nebyl sledován. S hypertenzí se léčí také matka nemocného a jeho mladší bratr.

Etiologicky hodnotíme renální selhání jako selhání ledvin při maligní hypertenzi, možná v terénu nefrosklerózy při chronicky neléčené hypertenzi. Renální biopsii neindikujeme (malé ledviny; nepřítomnost autoprotilátek, riziko krvácení při biopsii při vaskulární příčině selhání ledvin). Po 10 dnech převádíme pacienta do pravidelného dialyzačního programu a zahajujeme potřebná vyšetření pro zařazení do čekací listiny (WL) k transplantaci ledviny.

### ■ KOMENTÁŘ KE KASUISTICE

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

V České republice vstoupilo v roce 2009 nově do dialyzačního programu pro terminální selhání ledvin 1 897 pacientů. Téměř u poloviny (u 832 osob) byla dialyzační léčba zahájena bez předchozí přípravy (tzv. pacienti „z ulice“) (Ročenka ČNS, 2009). V Evropě se podíl nemocných, kteří zahajují pravidelnou dialyzační léčbu akutně a bez předchozí přípravy, pohybuje v rozmezí 20–50 % (Mendelsohn, 2009), a Česká republika tak patří v rámci Evropy mezi státy s nejvyšším podílem pacientů zahajujících pravidelnou hemodialyzační léčbu neplánovaně.

Kdo jsou pacienti „z ulice“? Proč nejsou lidé s nemocnými ledvinami sledováni? Nebo sledováni jsou, ale jejich sledování není dostatečně pečlivé? Či je chyba v odhadu času, který je potřeba věnovat přípravě na dialýzu?

Může jít o nemocné, u nichž je onemocnění ledvin známé, avšak pacient (a bohužel někdy i lékař) je podcenil jak z hlediska terapeutické kausalit (polycystóza), tak z hlediska vývoje funkce ledvin (nesprávný odhad progresu) i rozvoje přidružených komplikací (anémie; osteopatie; metabolická acidóza – vše dlouhodobě asymptomatické).

Většina nemocí ledvin „neboli“ a projevy jsou buď nepříznačné, či žádné. Proto celá řada lidí o svém onemocnění ledvin neví. V tomto kontextu se světová nefrologická veřejnost již několik let zapojuje do programů Světového dne ledvin, s cílem více informovat veřejnost o potřebě sledovat všechna rizika a včas nemoc ledvin diagnostikovat. Vyšetření krevního tlaku a základní vyšetření moči („dípstick“) je naprosto nutné u všech pacientů bez ohledu na obtíže, s nimiž k lékaři přicházejí, včetně preventivních prohlídek. Abnormální nález však musí být dále detailně analyzován a pacient se nemůže „ztratit“ z evidence, resp. z lékařské péče.

Vysoký krevní tlak u mladého muže s pozitivní rodinnou anamnézou je varující. Zdánlivě nekomplikovaná a dobrá počáteční úprava TK v předchorobí mohla přispět k podcenění spojitosti mezi nemocemi ledvin a hypertenzí. Pacient toto riziko podcenil a, bohužel, ani lékař ho nadále nesledoval (je k úvaze, zda aktivní kontaktování pacientů s již jednou zjištěným rizikem by bylo v praxi proveditelné a ve svém výsledku efektivní).

Laboratorní známky a zejména klinický obraz svědčily pro selhání ledvin s urémií (urémii chápeme jako klinickou manifestaci selhání ledvin). Mladý věk pacienta a zprvu minimální anamnéza vnucují diferenciální diagnózu RPGN. Zajímavým nálezem byly známky rhabdomyolýzy (myoglobin v krvi neměřitelně vysoký), resp. hemolýzy (schistocyty v krevním nátěru). I po rychlém poklesu CK a myoglobinu v krvi se ale funkce ledvin nezlepšila. To znamená, že rhabdomyolýza nebyla v našem případě příčinou selhání ledvin, ale spíše jejím důsledkem. Rychle progredující glomerulonefritidu vyloučil negativní nález autoprotilátek. Po zvážení všech těchto okolností se přikláníme k pracovní diagnóze selhání ledvin při neléčené hypertenzi s akcentací při hypertenzní krizi.

Vysoká koncentrace myoglobinu v krvi při urémii není obvyklá, je však popisována. Příčinou může být zhoršení aerobního

metabolismu svalů u pacientů s chronickým selháním ledvin (Matsumoto, 2006; Sala, 2001), které se v extrémním případě pravděpodobně může projevit i laboratorní elevací příslušných enzymů. Navíc, stejně jako je známa ischemie myokardu u pacientů s hypertenzí i bez přítomnosti ischemické choroby srdeční (Picane, 2001), lze uvažovat o podobném mechanismu i v případě kosterního svalstva.

Rozvoj mikroangiopatie s hemolýzou je popsán v mnoha případech u pacientů s maligní hypertenzí (Shavit, 2010) a pravděpodobně vysvětluje i pozitivitu schistocytů v tomto případě. V literatuře je také udávána souvislost výskytu mikroangiopatické hemolýzy u pacientů s maligní hypertenzí a selháním ledvin s určitou pravděpodobností obnovy renálních funkcí (van den Born, 2005). Tady šlo spíše než o rychle vzniklou maligní hypertenzi o akcelaraci neléčené hypertenze, která mohla být dále akcentována hyperhydratací a selháním ledvin. Nepřítomnost trombocytopenie také zpochybňuje diagnózu mikroangiopatie. Nicméně možnou (částečnou) reverzibilitu funkce ledvin definitivně potvrdí, či vyvrátí až dlouhodobé sledování pacienta.

Je pravděpodobné, že v případě adekvátní a trvalé léčby hypertenze a pečlivé dispenzarizaci by mladý pacient nedospěl (tak záhy) do chronického selhání ledvin. V každém případě by pak do dialyzačního léčení nevstupoval nepřipraven. Neplánované zahájení dialyzační léčby je kromě negativních dopadů na klinický i psychický stav pacienta spojováno také s potřebou akutních intervencí (dočasný centrální žilní přístup; pasivní imunizace proti hepatitidě B) a vyššími finančními náklady (hospitalizace) a dalšími nepříznivými okolnostmi, včetně oddáleného zařazení na čekací listinu k transplantaci ledviny (Tiefenthaler 2003).

*Obecně je prognóza pacientů se selháním ledvin při maligní hypertenzi různá. Tento nemocný byl, bohužel, vyšetřen až ve stadiu plně vyvinuté urémie (s přítomnou perikarditidou, krvácivými a dalšími projevy – neusea, zvracení, dušnost, slabost, převodnění) a pravděpodobně ve fázi již neovlivnitelného selhání ledvin.*

#### Literatura

- Bechgaard P: A 40 years' follow-up study of 1000 untreated hypertensive patients. Clin Sci Mol Med Suppl 1976;3:673–675.
- van den Born BJ, Honnebler UP, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. Hypertension 2005;45:246–251.
- McCullough PA, Nowak RM, Foreback C. Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain. Acad Emerg Med 2002;9:1389–1396.
- Matsumoto N, Ichimura S, Hamaoka T, et al. Impaired muscle oxygen metabolism in uremic children: improved after renal transplantation. Am J Kidney Dis 2006;48:473–480.
- Mendelssohn DC, Malmberg C, Hamandi B. An integrated review of „unplanned“ dialysis initiation: reframing the terminology to „suboptimal“ initiation. BMC Nephrol 2009;12:10–22.
- Picano E, Pálkás A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. J Hypertens 2001;19:1177–1183.
- Sala E, Noyszewski EA, Campistol JM, et al. Impaired muscle oxygen transfer in patients with chronic renal failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;280:R1240–1248.
- Shavit L, Reinus C, Slotki I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension – case series and review of literature. Clin Nephrol 2010;73:147–152.
- Tiefenthaler M, Gritsch B, Zotter K, Mayer G. Reduced costs of hospitalization at the start of hemodialysis by previous creation of an AV-fistula. Investigation of the Austrian system of financing data of incident patients from 1999 to October 2000 at the Landeskrankenhaus Innsbruck University Clinic. Acta Med Austriaca 2003;30:121–126.
- Yamada S, Ishii H, Takahashi H, et al. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010 [Epub ahead of print].

**V Postgraduální nefrologii nově publikujeme kasuistiky komentované předními odborníky.**

**Kasuistiku můžete napsat i Vy!**

**Podrobnosti v editoriale.**