

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XI Číslo 1

Březen 2013

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie Dušilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko
FN Hradec Králové

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

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

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

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

MUDr. Štefan Vítka, CSc.
Transplantacentrum IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Jiří Harciník

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

Copyright © 2013

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.

NOVINKY V NEFROLOGII

- *Nová klasifikace chronických onemocnění ledvin* 2

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Chloridy a ledviny: důvod k opatrnosti*..... 4

- *Indukční a udržovací léčba lupusové nefritidy*..... 6

- *Peginesatid v léčbě anémie u nemocných s CKD bez dialýzy*..... 7

- *Zlepšuje léčba cinacalcetem u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou kardiovaskulární prognózu?* 9

- *Suboptimální zahájení dialýzy u pacientů sledovaných v nefrologických ambulancích – přehlížený problém, který zvyšuje náklady na dialyzační léčbu a zhoršuje prognózu pacientů* 11

- *Tvorba kreatininu je redukována u nemocných při kontinuální veno-venózní hemodialýze (CVVHD) a nezávisle predikuje mortalitu* 12

- *Vliv bazální koncentrace adiponektinu na mortalitu hemodialyzovaných nemocných v závislosti na iniciační hodnotě BMI v dlouhodobém 4,5letém sledování*..... 14

KASUISTIKA

- *Těhotenství po transplantaci ledviny* 15



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Nová klasifikace chronických onemocnění ledvin

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

V roce 2002 skupina KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) publikovala doporučení pro definici, klasifikaci a vyšetření chronických onemocnění ledvin (CKD). Tato doporučení navrhla jednotnou definici CKD s inovativním systémem stagingu založeném na hodnocení glomerulární filtrace (eGF). Tato klasifikace vedla k diskusi o četných kontroverzích, které generovala. Výsledkem mnoha diskusí je po deseti letech vytvořená nová definice a klasifikace chronických onemocnění ledvin. V tomto příspěvku naleznete popis nové definice a klasifikace CKD, které jsou obsaženy v první části nových doporučení KDIGO s originálním názvem „Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“ publikované ve třetím supplementu *Kidney International* v roce 2013.

Definice a klasifikace chronických onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako abnormality ledvinové struktury nebo funkce přítomné po více než tři měsíce a ovlivňující zdraví.

Tato současná definice CKD zdůrazňuje stav, kdy abnormality ve struktuře a funkci ledvin jsou klinicky významné, tedy jsou spojeny s poškozením zdraví. Z klinické praxe dobře víme, že existuje mnoho situací, kdy nemocní mají omezenou renální funkci, nicméně toto omezení je nijak neohrožuje, protože není progresivní a rovněž není spojeno s dalšími abnormalitami. Většina onemocnění ledvin nemá symptomy až do pozdějších stadií a jsou detekovatelné jako chronická onemocnění. Důvody pro definování chronického onemocnění ledvin jsou uvedeny níže a v tabulce 1.

Trvání delší než tři měsíce

Důvodem zdůraznění trvání CKD delší než tři měsíce je snaha o odlišení od akutních onemocnění ledvin včetně AKI, která vyžadují odlišnou léčbu a diagnostiku a mají jiné příčiny a také jiné následky. Pokud poškození ledvin (laboratorní nebo strukturální) během tří měsíců přestane být patrné a vše se vrátí k normě, šlo o akutní poškození ledvin. Většina ledvinových onemocnění je ireverzibilní a provází nemocné po zbytek života. Terapie pak má za cíl zpomalit progresi onemocnění. V některých případech může být CKD reverzibilní buď spontánně, nebo v důsledku terapie, ev. může léčba způsobit částečnou regresi renálního poškození a funkce ledvin se může částečně zlepšit (například imunosupresivní léčba

u glomerulonefritid). Transplantace ledvin představuje zvláštní formu reverzibility CKD.

Snížení glomerulární filtrace

Glomerulární filtrace je všeobecně akceptována jako nejlepší marker funkce ledvin. Snížení GF pod 60 ml/min/1,73 m² je považováno za sníženou a GF < 15 ml/min/1,73 m² pak za renální selhání. Je dobře známo, že GF se s věkem snižuje a že její normální hodnota u devadesátníků je poloviční než u čtyřicátníků. Při poklesu GF pod 60 ml/min/1,73 m² se riziko komplikací významně zvyšuje. Mezi tyto komplikace patří především toxicita léků vyplývající z jejich odlišné farmakokinetiky a farmakodynamiky, metabolické a endokrinní komplikace a zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací.

Renální poškození

Ledviny mohou být poškozeny v parenchymu, velkých cévách anebo ve vývodných cestách. Protože se vyšetření renální struktury u většiny onemocnění ledvin neprovádí, je nutné vyšetření některých markerů, které odráží strukturální změny.

Proteinurie

Proteinurie odráží buď zvýšenou glomerulární permeabilitu pro albumin a větší proteiny, nedostatečnou tubulární resorpci normálně filtrovaných proteinů, anebo zvýšenou koncentraci proteinů o nízké molekulové hmotnosti. Proteinurie může odrážet také ztrátu proteinů z renálních tubulů a z dolních močových cest. Proteinurie je také rizikovým faktorem progresu CKD.

Albuminurie

Klinická terminologie se v poslední době soustředí více na albuminurii než na proteinurii. Albumin je nedílnou součástí proteinurie u většiny onemocnění ledvin, epidemiologická data svědčí o významu albuminurie pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Albuminurie často předchází poklesu GF. Je spojena s hypertenzní nefrosklerózou. Ztráty albuminu ≥ 30 mg/24 h trvající déle než tři měsíce znamenají CKD. Normální ztráty albuminu do moči u mladých jedinců dosahují hodnoty do 10 mg/24 h.

Abnormality v močovém sedimentu

Buňky, válce, krystaly a mikroorganismy jsou nalézány v močovém sedimentu u různých onemocnění ledvin a erytrocytární nebo leukocytární válce a dysmorfní erytrocyty jsou přímo patognomické pro poškození struktury ledvin.

Poruchy elektrolytů

Abnormality elektrolytů mohou odrážet poruchy tubulární resorpce a sekrece. Tyto syndromy jsou sice vzácné, ale patognomické pro renální onemocnění. Často se může jednat o projev vrozeného onemocnění nebo o získané onemocnění jako projev toxicity, nejčastěji lékové.

Biopsicky verifikované abnormality

Biopsicky potvrzené změny v renálním parenchymu nehledě na normální GF představuje významný parametr v definici

Tab. 1 Kritéria pro definici chronického onemocnění ledvin (přítomnost alespoň jednoho z faktorů > 3 měsíce)

Markery poškození ledvin (jeden nebo více)	■ Albuminurie (AER > 30 mg/24 h, ACR > 30 mg/g (> 3 mg/mmol)) ■ Abnormality močového sedimentu ■ Elektrolytové a další abnormality v důsledku tubulárního poškození ■ Histologické abnormality ■ Strukturální abnormality dle zobrazovacích metod ■ Transplantace ledviny
Snížená GF	GF < 60 ml/min/1,73 m ² (kategorie GF G3a–G5)

ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu; AER – exkrece albuminu

renálního poškození. Biopsie se ale provádějí u malého počtu nemocných s CKD.

Abnormality v zobrazovacích technikách

Zobrazovací techniky umožní diagnostikovat abnormality struktury ledvin, cév a vývodných cest močových. Pokud významné abnormality trvají déle než tři měsíce, může tato porucha splňovat definici CKD. Samozřejmě přítomnost nekomplikované cysty nepředstavuje renální onemocnění.

Transplantace ledviny

Nemocní po transplantaci ledviny mají z definice chronické onemocnění ledvin neohledně na úroveň GF a známky renálního poškození. Biopsie nálezy štěpů obsahují změny neohledně na normální GF a albuminurii.

Stupně chronických onemocnění ledvin

Klasifikace CKD je založena na příčině onemocnění, kategorii GF a kategorii albuminurie.

Nová klasifikace CKD podle příčiny, GF a albuminurie je také označována jako stupně CGA (cause, GFR, albuminuria). Důvodem pro zařazení příčiny (C, cause) do klasifikace spočívá ve snaze upozornit lékaře, že CKD není diagnóza sama o sobě a že přiřazení příčiny CKD je důležité pro určení prognózy a správné terapie.

Pro jednoduchost a srozumitelnost jsou definovány kategorie GF u chronických onemocnění ledvin podle úrovně glomerulární filtrace (tab. 2). Tato klasifikace je v principu podobná předchozí známé klasifikaci CKD. Pro děti do dvou let věku se tato klasifikace nehodí. Nově je do klasifikace CKD zařazena kategorie albuminurie. Není-li k dispozici měření albuminurie, postačí vyšetření moči orientační metodou reagenčním proužkem. Důvodem pro zařazení této kategorie je velký prognostický význam albuminurie. Význam proteinurie, především nefrotické, je všeobecně dobře znám, ale v minulosti byl význam albuminurie podceňován. Je známo, že i u nemocných s GF > 60 ml/min/1,73 m² představuje albuminurie > 30 mg/24 h jasné zvýšené riziko mortality a progresu CKD. Kategorie albuminurie v nové klasifikaci CKD jsou uvedeny v tabulce 3. Prevalence CKD podle nové klasifikace je odhadnutá pro USA a lze soudit, že podobný výskyt bude také v rozvinutých zemích včetně ČR (tab. 4). Je samozřejmé, že riziko progresu CKD závisí jednak na stupni snížení GF a rovněž na albuminurii. Například v případě normálních hodnot GF představuje vysoká albuminurie riziko komplikací a progresu onemocnění. Nicméně GF a albuminurie představují dvě na sobě nezávislé kategorie a v budoucnu bude třeba definovat terapeutické a diagnostické manévry pro každou jednotlivou kategorii.

Vyšetření glomerulární filtrace

Pro zařazení nemocných do kategorií GF je nutné její správné vyšetření, respektive odhad. Pro úvodní vyšetření samozřejmě postačí

Tab. 2 Kategorie GF u chronických onemocnění ledvin (CKD)

Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²)	Popis	Rozsah
G1	Normální nebo vysoká	> 90
G2	Lehce snížená	60–89
G3a	Lehce až středně snížená	45–59
G3b	Středně až výrazně snížená	30–44
G4	Výrazně snížená	15–29
G5	Selhání ledvin	< 15

Tab. 3 Kategorie albuminurie u chronického onemocnění ledvin

Kategorie	AER mg/24 h	ACR		Popis
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normální až lehce zvýšená
A2	30–300	3–30	30–300	Středně zvýšená
A3	> 300	> 30	> 300	Výrazně zvýšená

ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu; AER – exkrece albuminu

vyšetření sérové koncentrace kreatininu a odhad GF pomocí vzorce založeného na sérové koncentraci kreatininu, ale další testy, jako vyšetření cystatinu C anebo vyšetření clearance kreatininu, jsou nezbytné v případech, kdy odhad GF může být nepřesný.

Pro odhad GF se hodí dvě rovnice založené na hodnotách sérového kreatininu. Rovnice ze studie MDRD byla do klinické praxe zavedena v roce 1999 a v současnosti je doporučována pro odhad GF (eGF) v USA a ve Velké Británii. Jako proměnné používá hodnoty kreatininu v séru, věk, pohlaví a rasu. Pro hodnoty GF > 60 ml/min/1,73 m² se tato rovnice vysloveně nehodí a rovněž se nedoporučuje uvádět číselné vyjádření eGF pomocí rovnice MDRD, pokud je > 60 ml/min/1,73 m².

Rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) byla vyvinuta v roce 2009 a používá stejné čtyři proměnné jako rovnice ze studie MDRD. Tato rovnice je přesnější než rovnice MDRD, zvláště pokud je GF > 60 ml/min/1,73 m². Klinické laboratoře v USA v současnosti přecházejí od vyjadřování eGF pomocí vzorce MDRD ke vzorci CKD-EPI. Glomerulární filtrace odhadnutá pomocí tohoto vzorce snižuje prevalenci CKD v populaci USA a v Austrálii. Je třeba poznamenat, že oba vzorce byly vytvořeny pro populaci v USA, a že tedy jednoduché přenesení do jiných zemí s odlišnou populací může být problematické.

Pro odhad GF u dětí se výše uvedené rovnice nehodí a používá se upravená Schwartzova rovnice.

U nemocných s eGF v rozmezí 45–59 ml/min/1,73 m², kteří nemají jiné známky poškození ledvin, je vhodné pro klasifikaci CKD další vyšetření, a to buď stanovení cystatinu C, anebo pomocí přímého stanovení GF, pokud je dostupné. Rovněž stanovení cystatinu C může být ovlivněno chybami (např. absence rovnovážného stavu při AKI, léčbě steroidy atd). Pokud je eGF < 60 ml/min/1,73 m² jak pomocí vzorce založeného na sérové koncentraci kreatininu, tak i cystatinu C, jedná se o chronické onemocnění ledvin.

Vyšetření albuminurie

Doporučované postupy pro vyšetření albuminurie jsou vyšetření poměru koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moči (ACR), vyšetření poměru koncentrací proteinu a kreatininu v moči (PCR), vyšetření ranní moči reakčním proužkem s automatickým nebo manuálním čtením výsledku. Pojem mikroalbuminurie by již neměl být dále používán.

Kvantitativní vyšetření proteinurie je často doprovázeno celou řadou chyb, a proto toto vyšetření poskytuje jak falešně pozitivní, tak i falešně negativní výsledky. Kvantitativní stanovení proteinurie by proto mělo pouze potvrdit předchozí pozitivní nálezy. Protože je exkrece kreatininu močí poměrně konstantní během dne, má vyjadřování poměru albumin/kreatinin v moči korigovat možnou chybu danou stavem hydratace nemocného (koncentrovaná nebo naopak zředěná moč).

Stanovení albuminurie je oproti proteinurii přesnější, protože je specifitější a senzitivnější nástroj k vyšetření glomerulární permeability.

Tab. 4 Procento populace v USA podle eGF a albuminurie

				Kategorie perzistentní albuminurie Popis a rozsah			
				A1	A2	A3	
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená	
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol	
Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²) Popis a rozsah	G1	Normální nebo vysoká	> 90	55,6 %	1,9 %	0,4 %	57,9 %
	G2	Lehce snižená	60–89	32,9 %	2,2 %	0,3 %	35,4 %
	G3a	Lehce až středně snižená	45–59	3,6 %	0,8 %	0,2 %	4,6 %
	G3b	Středně až výrazně snižená	30–44	1,0 %	0,4 %	0,2 %	1,6 %
	G4	Výrazně snižená	15–29	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,4 %
	G5	Selhání ledvin	< 15	0 %	0 %	0,1 %	0,1 %
				93,2 %	5,4 %	1,3 %	100 %

Tab. 5 Doporučená frekvence vyšetření nemocných v nefrologické ambulanci za rok

				Kategorie perzistentní albuminurie Popis a rozsah		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²)	G1	> 90		1× pokud je CKD	1×	2×
	G2	60–89		1× pokud je CKD	1×	2×
	G3a	45–59		1×	2×	3×
	G3b	30–44		2×	3×	3×
	G4	15–29		3×	3×	> 4×
	G5	< 15		> 4×	> 4×	> 4×

Identifikace nemocných v riziku progresu CKD

Vyšetření GF a albuminurie by mělo být u nemocných s CKD prováděno alespoň jednou ročně.

Existuje velká variabilita rizika progresu CKD. Ta závisí především na populaci, příčině chronického renálního onemocnění, přítomnosti albuminurie/proteinurie, věku a přidatných onemocněních. Ve studii PREVEND bylo vyšetřeno 6 894 nemocných během čtyř let. V této studii byl pozorován pokles eGF o 2,3 ml/min/1,73 m² za čtyři roky v celém sledovaném souboru. U jedinců s albuminurií > 300 mg/24 h klesla eGF o 7,2 ml/min/1,73 m² během sledovaného období. Na rozdíl od poklesu eGF pozorovaného u běžné populace je v případě albuminurie rychlost poklesu trojnásobná. Podobné výsledky byly ověřeny i v dalších studiích. Je samozřejmé, že u nemoc-

ných sledovaných pro renální onemocnění je rychlost progresu vyšší, a proto musí být tyto nemocné sledováni častěji. Samotné jedno kontrolní vyšetření eGF nemusí znamenat progresi, protože běžně dochází ke kolísání glomerulární filtrace. Jako rychlá progresu CKD se označuje stav, kdy eGF klesne o více než 5 ml/min/1,73 m² za rok (0,08 ml/s). U všech nemocných s progresí by měl být pečlivě zhodnocen stávající postup, měli by být častěji sledováni a rovněž by měli být nadále sledováni nefrology, pokud se tak již nestalo. Mezi známé rizikové faktory progresu patří příčina CKD, hodnota GF, albuminurie, věk, pohlaví, rasa, hypertenze, hyperglykémie, dyslipidémie, kouření, obezita, anamnéza kardiovaskulárních onemocnění, expozice neurotoxickým lékům apod. Doporučená frekvence kontrol závisí na kategoriích CKD a je uvedena v tabulce 5.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Chloridy a ledviny: důvod k opatrnosti

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566–1572.

Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, Kellum JA. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821–829.

Dnes a denně předepisují lékaři infuzní roztoky nejrozličnějším skupinám pacientů na standardních odděleních či jednotkách intenzivní péče. Jsou podávány s cílem resuscitace oběhu u šokových stavů, k náhradě pokračujících ztrát tekutin či jako

udržovací infuze při nemožnosti fyziologického příjmu tekutin. Jejich používání je považováno za rutinní záležitost, která je často delegována na nejmladší lékaře oddělení. Portfolio a složení dostupných typů roztoků je velmi široké – k dispozici jsou hypotonické, izotonické či hypertonické krystaloidní roztoky, syntetické koloidy (na bázi želatiny nebo hydroxyetylškrobu) a tělu vlastní koloidní roztoky (albumin, plazma). Volba roztoku závisí na klinické situaci, fyziologických úvahách a lokálních zvyklostech. Chybějící důkazy a desítky let používání tzv. fyziologického roztoku 0,9% chloridu sodného (FR, 154 mmol Na⁺ a 154 mmol Cl⁻) jsou důvodem, že je tento typ roztoku uváděn v naprosté většině učebnic i odborných

doporučení jako roztok volby pro většinu klinických situací. Rok 2012 byl velmi bohatý na informace, které zcela zásadním způsobem ovlivňují klinickou praxi stran volby infuzních roztoků. Nejříve byly publikovány dlouho očekávané studie, které srovnávaly syntetické koloidy (hydroxyetylskruby nové generace, HES 130/0,4) s krystaloidy u kriticky nemocných v těžké sepsi (Perner et al., 2012) a u obecné populace pacientů vyžadujících léčbu na jednotkách intenzivní péče (Myburgh et al., 2012). Obě shodně prokázaly vyšší riziko rozvoje závažného akutního poškození ledvin (AKI, acute kidney injury), resp. vyšší potřebu náhrady funkce ledvin při používání roztoků HES ve srovnání s krystaloidy. V kontextu několika předchozích studií tyto dvě potvrzují, že roztoky HES neposkytují kriticky nemocným pacientům žádné zřejmé výhody ve srovnání s krystaloidy a pro své nefrotoxické riziko by se u této populace pacientů neměly používat (Shaw a Kellum, 2013). Ve druhé polovině roku 2012 byly dále zveřejněny dvě klinické studie, které poukazují na renální rizika v souvislosti s používáním roztoků s vysokým obsahem chloridů. Tyto práce jsou předmětem tohoto komentáře.

V první studii (Yunos et al.) srovnávali autoři v prospektivním „před a po“ uspořádání dvě strategie tekutinové léčby kriticky nemocných. V první šestiměsíční periodě podávali všem konsektivním pacientům institucionálně obvykle užívané tekutiny (FR, 4% roztoky želatiny nebo 4% albumin). Tyto tekutiny jsou obecně charakterizovány vysokým obsahem chloridů (FR = 154 mmol/l Cl, 4% želatina = 120 mmol/l Cl, 4% albumin = 128 mmol/l Cl). V následujících šesti měsících byl personál edukován k používání roztoků s nižším obsahem chloridů. Následovalo další šestiměsíční studijní období, ve kterém byly pacientům podávány roztoky s nižším obsahem chloridů (Hartmanův roztok = 109 mmol/l Cl, Plasma Lyte = 98 mmol/l Cl a 20% albumin = 19 mmol/l Cl). Primární cílovým ukazatelem byl vliv těchto dvou odlišných strategií na incidenci a závažnost AKI. Sekundárními cílovými ukazateli byla potřeba náhrady funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy), délka pobytu na jednotce intenzivní péče a v nemocnici a přežití. V první periodě bylo do studie zařazeno 760 a ve druhé 773 pacientů. Jejich vstupní demografická data, závažnost stavu, funkce ledvin a množství podaných tekutin se nelišily. Nálož chloridů na jednoho nemocného klesla ze 694 mmol na 496 mmol. Autoři zjistili, že restriktivní opatření bylo spojeno s významně menším vzestupem hodnot kreatininu ve srovnání se vstupní hodnotou (14,8 μ mol/l vs. 22,6 μ mol/l; $p = 0,03$) a nižší incidencí AKI ve třídě „injury“ a „failure“ dle klasifikace RIFLE (8 % vs. 14 %; $p < 0,001$). Post hoc analýzy prokázaly rovněž významný pokles v potřebě RRT (6,3 % vs. 10 %; $p = 0,005$). Statistické výsledky se nezměnily ani po adjustaci na řadu proměnných. Nebyly shledány rozdíly v délce pobytu v nemocnici, mortalitě a potřebě RRT po propuštění z nemocnice.

Ve druhé, retrospektivní studii (Shaw et al.) autoři analyzovali data více než 31 000 pacientů, kteří podstoupili nitrobráší operaci. Cílem bylo srovnat výsledky nemocných (30 994), kteří v den výkonu dostávali pouze FR (154 mmol/l Cl), se skupinou pacientů (926), u nichž byl použit pouze balancovaný krystaloidní roztok Plasma Lyte (98 mmol/l Cl). Primárním sledovaným ukazatelem byla perioperační morbidita, sekundárními ukazateli poruchy elektrolytů a rehospitalizace do 30 dnů. Za hlavní komplikace byly považovány respirační selhání trvající déle než 24 h pooperačně, srdeční komplikace vyžadující intervenci (kardioverze, katetrizace), gastrointestinální dysfunkce (krvácení, perforace vředu), infekce a akutní poškození ledvin. K redukci zkreslení plynoucích z observačního charakteru studie a nepoměru mezi velikostí souborů byla využita řada statistických metod, včetně propensity score matching 3 : 1. Signifikantně vyšší mortalita ve skupině FR

(5,6 % vs. 2,9 %; $p < 0,001$) nebyla po řádné adjustaci potvrzena. Nicméně léčba balancovaným roztokem byla spojena s významně menším výskytem závažných komplikací (odds ratio 0,79; 95% IS 0,66–0,97). Pooperační infekce, selhání ledvin vyžadující RRT, počet krevních transfuzí, elektrolytové poruchy, frekvence biochemických analýz a celkové náklady byly častější, resp. vyšší u pacientů dostávajících perioperačně FR. Nápadná je téměř pětinásobně vyšší potřeba RRT.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Dosud byl za rozhodující kritérium úspěšnosti infuzní léčby považován zejména faktor času a adekvátnost tekutinové resuscitace. Mnohem méně pozornosti bylo věnováno vlivu složení jednotlivých krystaloidních roztoků na orgánové funkce či celkový výsledek léčby. Z těchto důvodů všechna recentní doporučení uvádějí, že žádný typ krystaloidního roztoku nemůže být považován za výhodnější, či naopak. Výše komentované studie jsou však důkazem, že patřičnou pozornost je rovněž nutno věnovat složení infuzních roztoků. Tato skutečnost nabývá patřičného rozměru i proto, že tzv. fyziologický roztok je stále celosvětově nejčastěji používaným infuzním roztokem. Jen v USA je ročně podáno více než 200 milionů litrů tohoto roztoku.

Legitimní otázkou jsou mechanismy nefrotoxického působení roztoků s vysokým obsahem chloridů. Savci obecně mají evolučně silně vyvinutý mechanismus k zadržení soli a vody v těle. Smyslem je rychlá a účinná reakce organismu na fluktuace v dodávce vody, nedostatek soli nebo pokles cirkulujícího objemu. Naopak, schopnost organismu vypořádat se s nadbytkem solí je mnohem méně efektivní a je závislá na pomalém a setrvalém potlačení osy renin-angiotensin-aldosteron. I zdravému organismu trvá dva dny, než vyloučí nadbytek soli po podání 2 litrů fyziologického roztoku. U akutních stavů, poranění, chirurgických výkonů, je tato schopnost organismu vypořádat se s náloží solí ještě více potlačena. Již dříve bylo popsáno, že infuzními roztoky navozená hyperchloremická acidóza je prozánětlivá. Experimentální práce navíc demonstrovaly nepříznivý vliv chloridů na renální krevní průtok a glomerulární filtraci (Wilcox, 1983). Až loňský rok však přinesl první humánní studii dokazující nepříznivý vliv chloridů na renální hemodynamiku (Chowdhury et al., 2012). Ve dvojité slepé, zkrřížené studii srovnávali autoři vliv 2 l fyziologického roztoku a Plasma Lyte na renální krevní průtok a perfuzi kortexu u zdravých dobrovolníků. Pomocí magnetické rezonance autoři zjistili, že 2 l fyziologického roztoku podaných během jedné hodiny významně snižují obě sledované fyziologické proměnné. Ačkoli vlastní mechanismus nebyl studován, lze se domnívat, že hlavní úlohu má negativní tubuloglomerulární zpětná vazba, kdy chlořidy navozená depolarizace buněk macula densa vede k uvolnění adenosinu a následnému zvýšení rezistence aferentních arteriol.

I přesto, že příznivý vliv snížené nálože chloridů na renální funkce je biologicky plausibilní, žádná z komentovaných studií svým uspořádáním neumožňuje prokázat kauzální vztah mezi hyperchloremií, AKI a potřebou RRT. V případě první studie (Yunos et al.) změna tekutinové strategie nebyla spojena pouze s odlišnou náloží chloridů, ale rovněž s menším množstvím podaného sodíku, eliminací koloidních roztoků na bázi želatiny či se zvýšeným používáním hyperonkotického roztoku albuminu. Nelze proto spolehlivě oddělit vliv restrikce chloridů od těchto intervencí. Limitací je i samotný „před a po“ design, kdy informovanost o možných důsledcích ve změně léčebné strategie může ovlivnit (zkvalitnit) i jiné komponenty léčebného procesu a tím celkový výsledek (tzv.

Hawthornův efekt). Podobně i observační charakter a retrospektivní využití databázových údajů druhé studie (Shaw et al.) skrývá rizika, že se na výsledcích podílejí i jiné zavádějící faktory, jejichž vliv nejsou stávající statistické metody schopny zachytit. Nicméně jednou z možných metod, jak upravit nenáhodné rozdělení ovlivňujících faktorů v nerandomizovaných klinických studiích, je analýza pomocí propensity skóre, kterou autoři studie použili.

Žádná z výše zmíněných studií není ještě definitivním důkazem o nebezpečnosti roztoků s vysokým obsahem chloridů. Souhrnně však recentní studie potvrzují obavy, že hyperchlorémie není benigním fyziologickým jevem. Možné důsledky sahají daleko za hranice kriticky nemocných, kteří často vyžadují velkoobjemové nálože tekutin. Negativní vliv hyperchlorémie navozené nesprávným používáním krystaloidních roztoků se může projevit zejména v perioperační medicíně či u transplantací ledvin. Vzhledem k absenci důkazů o škodlivosti balancovaných roztoků však není důvod, proč by tyto roztoky neměly být v současnosti v klinické praxi preferovány. Fyziologický roztok však v portfoliu infuzní léčby zůstává, například v případech metabolických alkalóz citlivých na chloridy či u stavů spojených s nitrolební hypertenzí.

Literatura

Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte[®] 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18–24.

Myburgh JA, et al.; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901–1911

Perner A, et al.; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–134.

Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013, Jan 18 [Epub ahead of print] Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726–735.

Indukční a udržovací léčba lupusové nefritidy

Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74–87.

Lupusová nefritida (LN) se vyskytuje asi u poloviny všech nemocných s diagnózou systémový lupus erythematoses (SLE) a po deseti letech vede k chronickému selhání ledvin u 5–10 % pacientů. LN představuje přibližně 1 % všech případů, u kterých je zahajována chronická dialyzační léčba (USRDS, 2011). Diagnostika a histologická klasifikace LN do jednotlivých tříd (class) vždy vyžaduje provedení biopsie ledvin. Prognóza LN třídy I a II je příznivá a nevyžaduje specifickou léčbu. Proliferativní formy LN (WHO třídy III, IV a kombinace tříd III + V a IV + V) jsou podstatně závažnější a pro dosažení remise je nutno použít účinné léčebné postupy s podáním imunosupresiv. Léčba LN obsahuje typicky intenzivní indukční fázi (navození remise), která je následována méně intenzivní udržovací fází léčby. Nejagresivnější formou LN je třída IV. Léčebné režimy zahrnující kombinaci cyklofosfamidů (CFA) a kortikosteroidů (KS) poskytují vysoký stupeň ochrany ledvinových funkcí, avšak jejich působení je provázeno značným počtem nežádoucích účinků. Nová imunosupresiva se vyznačují významně příznivějším bezpečnostním profilem. Cílem studie bylo porovnat relativní účinek novějších látek používaných k indukční a udržovací léčbě LN ve srovnání se zavedenými (standardními) imunosupresivními látkami.

Byl proveden systematický přehled a metaanalýza s vyloučením náhodných jevů v databázích MEDLINE (1966–2012), EMBA-SE (1988–2011) a Cochrane Register. Byly vyhledávány údaje o randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) a quasi-RCT, zahrnujících populace pacientů s biopsicky ověřenou diagnózou proliferativní LN (třídy III, IV, III + V a IV + V), ve kterých byla testována účinnost intervenčních přístupů v indukční a udržovací fázi léčby. V metaanalýze byly hodnoceny následující parametry: mortalita, renální remise a relaps, dvojnásobné zvýšení sérové koncentrace kreatininu, proteinurie, incidence chronického selhání ledvin (CHSL), poškození ovarií, alopecie, infekce, průjem, zvracení, malignita a toxické poškození močového měchýře.

Do metaanalýzy bylo zahrnuto 45 RCT (celkem 2 559 účastníků) zaměřených na indukční léčbu a 6 RCT (celkem 614 účastníků) zaměřených na udržovací léčbu. Při porovnání léčebných režimů obsahujících mykofenolát mofetil (MMF) a léčebných režimů s intravenózním CFA v indukční léčbě nebyly prokázány rozdíly v mortalitě (7 studií, 710 pacientů; RR [risk ratio] 1,02 na hladině 95% pravděpodobnosti při IS [intervalu spolehlivosti – dále jen 95% IS] 0,52–1,98), v incidenci CHSL (3 studie, 231 pacientů; RR 0,71; 95% IS 0,27–1,84), v úplné renální remisi (6 studií, 686 pacientů; RR 1,39; 95% IS 0,99–1,95) a v renálních relapsech (1 studie, 140 pacientů; RR 0,97; 95% IS 0,39–2,44). U pacientů léčených MMF bylo prokázáno významně nižší riziko poškození ovarií (2 studie, 498 pacientů; RR 0,15; 95% IS 0,03–0,8) a alopecie (2 studie, 522 pacientů; RR 0,22; 95% IS 0,06–0,86) v porovnání s CFA. Nebyl prokázán přínos rituximabu, pokud byla tato látka přidána k indukční léčbě MMF či k CFA oproti režimům, které obsahovaly jen MMF či CFA. Při porovnání léčebných režimů obsahujících azathioprin a MMF v udržovací fázi léčby bylo prokázáno významně vyšší riziko renálního relapsu při užití azathioprinu (3 studie, 371 pacientů; RR 1,83; 95% IS 1,24–2,71). Udržovací léčba CFA (většinou podávaná jako intravenózní puls jednou za 3 měsíce) byla stejně účinná jako azathioprin. Cyklosporin A vykazoval ve srovnání s intravenózním CFA lepší účinek na pokles proteinurie, ale současně byl zaznamenán jeho negativní dopad na renální funkci (1 studie, 38 pacientů; střední rozdíl -0,27; 95% IS -0,43 až -0,11). Léčba azathioprinem byla spojena v vyšším rizikem infekčních komplikací než léčba cyklosporinem A (RR 2,18; 95% IS 1,01–4,73).

Závěrem metaanalýzy porovnávající účinek CFA a MMF na navození úplné remise u pacientů s proliferativní LN bylo prokázáno, že MMF je stejně účinný jako intravenózní CFA, a to jak z hlediska mortality, tak i všech sledovaných renálních parametrů. Významný rozdíl ve prospěch MMF bylo možno v těchto RCT prokázat z hlediska výskytu nežádoucích účinků (především trvalá ovariální dysfunkce, alopecie a leukopenie), s výjimkou častějších průjmů u pacientů léčených MMF. Při hodnocení udržovací léčby LN byla v metaanalýze prokázána vyšší účinnost MMF v prevenci renálního relapsu choroby oproti azathioprinu (při nižším výskytu leukopenie). Hlavním nedostatkem metaanalýzy je především značná heterogenita ve zvolených intervenčních postupech a také odlišná stanovení definice remise v rámci jednotlivých studií; dalším nedostatkem je také relativně krátká doba sledování.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce, která je zkrácenou verzí materiálu určeného pro Cochrane Library (www.thecochranelibrary), navazuje na předchozí metaanalýzu studií zabývajících se léčbou proliferativní LN, která byla publikována v roce 2004 (Flanc, 2004). Závěr této metaanalýzy svědčil pro to, že CFA zůstává optimální

léčebnou variantou při léčbě difúzní proliferativní LN, přičemž byla zdůrazněna potřeba užít tuto látku s ohledem na vysokou toxicitu v co nejnižších dávkách a v co nejkratších léčebných režimech. Pětileté renální přežití se při léčbě CFA pohybuje kolem 90 % a ačkoli léčbou CFA lze dosáhnout remise ve vysokém počtu případů, riziko relapsů zůstává nezanedbatelné (18–46 %). Léčba je často provázána závažnými nežádoucími účinky, včetně alopecie, myelotoxicity, gastrointestinálních příznaků, toxického poškození močového měchýře, infekcí, toxického poškození gonád a malignit. Od roku 2004 bylo realizováno množství klinických studií, jejichž cílem bylo navrhnout novější látky (MMF, tacrolimus, rituximab) jako účinnější a méně toxické alternativy standardní léčby proliferativní LN. Do současné metaanalýzy byly proto zahrnuty jednak studie starší, obsažené v původní metaanalýze (25 studií, 915 pacientů), ale ve značné míře také studie nové (25 studií, 1 909 pacientů). Zatímco závěr z metaanalýzy z roku 2004 vyzněl ve prospěch „standardní“ léčby proliferativní LN, výsledky současné metaanalýzy svědčí ve prospěch MMF, a to jak v indukční léčbě (srovnatelná účinnost s i.v. CFA při nižším počtu závažných nežádoucích účinků), tak i v léčbě udržovací (vyšší účinnost v prevenci renálních relapsů ve srovnání s azathioprinem). Data vycházejí zejména ze závěrů studie ALMS (Appel, 2009). Dostupnost léčby MMF i v ČR je nepochybně velkým přínosem pro naše nemocné a je to nesmírně cenná alternativa jak v indukční, tak udržovací terapii. Ještě lepšího účinku dosahuje tento lék u nebělošské populace, zejména u Asijců a Afroameričanů.

Přínos dalších nových imunosupresivních látek (rituximabu, tacrolimu) v léčbě proliferativní LN se nepodařilo prokázat, avšak je třeba dodat, že počet studií testujících tyto látky i počet pacientů účastnících se těchto studií byl relativně malý (2 studie s rituximabem se 163 pacienty a 1 studie s tacrolimem se 40 pacienty). Závěry American College of Rheumatology z roku 2012 doporučují použít pro indukční léčbu buď MMF (2–3 g/den) či intravenózní CFA v kombinaci s KS a pro udržovací léčbu buď azathioprin, či MMF. Výsledky současné metaanalýzy sice nejsou v rozporu s těmito doporučeními, avšak logickým výstupem z metaanalýzy by bylo spíše upřednostnit MMF před ostatními imunosupresivními látkami pro obě fáze léčby (indukční i udržovací). Zda se takový přístup uplatní v klinické praxi v budoucnu, je samozřejmě otázkou a nepochybně bude záležet na tom, zda i další probíhající studie potvrdí či posílí dosavadní závěry metaanalýzy. Metaanalýza napomohla také tomu, že byly detailně a systematicky analyzovány metodologické aspekty jednotlivých studií zabývajících se léčbou proliferativní LN. Ukázalo se, že studie se významně odlišují v řadě parametrů (různorodost patientských etnik, různá délka podávání indukční i udržovací léčby, celkové uspořádání studie atd.). Je zřejmé, že u tak relativně vzácné nemoci, jakou LN je, lze v budoucnu docílit objektivního vyhodnocení potenciálu nových léčebných variant pouze při sjednocení metodologie, vhodném uspořádání studií a zvýšení počtu pacientů zapojených do studií.

Literatura

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1101–1112.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197–208.
- US Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2012;69 (Suppl 1):e1–e420.

Peginesatid v léčbě anémie u nemocných s CKD bez dialýzy

Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A et al. for the PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013;368:320–332.

Zavedení ESA (erytropoézu stimulujících látek) do běžné klinické praxe v 90. letech minulého století přineslo dramatické zlepšení kvality života nemocných, kteří byli léčeni dialýzou. Znamenalo pro ně ukončení nutnosti podávat krevní transfuze, a tím je zvýšené senzibilizovat. Později se začaly tyto látky podávat i nemocným s těžšími formami chronického onemocnění ledvin, kteří zatím dialýzu nepodstupovali. Původní erytropoetiny (EPO) připravené rekombinantní technikou (epoetiny) mají krátký biologický poločas a je nutné je podávat 2–3krát za týden. Novější přípravky s modifikovanou strukturou získanou glykosylací či pegylací mají výrazně delší biologický poločas s možností aplikace 1krát za 2–4 týdny. Všechny tyto proteiny ale mají jedno společné, a to je základní struktura založená na podobnosti s endogenním EPO. Peginesatid je nová molekula, kterou FDA schválil k léčbě anémie u nemocných s CKD léčených dialýzou od března 2012. Peginesatid je chemickým složením zcela odlišný protein, který nevykazuje prakticky žádnou homologii s EPO. Prostorové uspořádání tohoto proteinu ale umožňuje jeho vazbu na erythropoetinový receptor, kdy po navázání způsobí jeho aktivaci a internalizaci se spuštěním dějů, které jsou shodné jako při vazbě endogenního EPO. Výsledkem je pak stimulace erytropoézy. Peginesatid je podobně jako pegipoetin pegylovaný, čímž je zajištěna jeho slabší vazba na EPO receptor a současně delší poločas účinku. Peginesatid byl v klinických studiích fáze II schopen v dávkách 0,019–0,044 mg/kg hmotnosti jednou měsíčně udržet hemoglobin (Hb) v definovaném rozmezí během udržovací fáze léčby.

Záměrem studie PEARL 1 a PEARL 2 bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost peginesatidu u nemocných s CKD nepodstupujících dialýzu a dosud neléčených ESA (ESA naivních). Obě studie byly randomizované, aktivní léčbou kontrolované, otevřené a koncipované jako non-inferiorní. Šlo o podobně uspořádané studie fáze III, kdy studie PEARL 1 byla uskutečněna mezi populací nemocných v USA a studie PEARL 2 v USA a Evropě. Protokol ke studiím byl schválen příslušnými etickými komisemi. Šlo o studie sponzorované firmou Affymax a Takeda. Podmínkou zařazení do studie byl věk nad 18 let, glomerulární filtrace pod 60 ml/min a předpoklad, že v nejbližších 12 týdnech nebude nutné zahájit dialyzační léčení. Ve dvou měřeních v průběhu čtyř týdnů před zařazením do studie musela být koncentrace Hb v rozmezí 80–110 g/l a současně byl podmínkou TSAT $\geq$ 20 % a ferritin $\geq$ 100 mg/l. Mezi hlavní vyřazovací kritéria patřilo dialyzační léčení či stav po transplantaci ledviny, aktivní krvácení, malignita, koagulační odchylky či hematologická onemocnění, špatně kontrolovaná hypertenze či předchozí léčba ESA či krevní transfuze v období 12 týdnů před randomizací.

Randomizace probíhala v období od října 2007 do února 2010. V každé studii byl čtyřtýdenní screeningový interval, 24týdenní interval korekce, 12týdenní interval vyhodnocování a 16týdenní interval dalšího sledování (již po ukončení léčby). Pacienti byli randomizováni centrálně v poměru 1 : 1 : 1 k peginesatidu (podávanému s.c. 1× za 4 týdny) v dávce 0,025 mg/kg hmotnosti či 0,04 mg/kg hmotnosti a k darbepoetinu α (DA) v iniciační dávce 0,75 μ g/kg hmotnosti podávanému jednou za 14 dní. Cílová hodnota Hb během léčby byla 110–120 g/l. Během randomizace

ještě proběhla stratifikace nemocných podle vstupní hodnoty Hb během screeningu (≤ 104 g/l a ≥ 105 g/l), aby byla zajištěna vyváženost v účinnosti mezi dávkami a také v rizikovosti pacientů (přítomnost různých stadií NYHA). Hemoglobin byl měřen každé dva týdny až do fáze vyhodnocování, ve fázi sledování pak každé čtyři týdny. Primárním cílem studie byla průměrná změna koncentrace Hb během vyhodnocovacího intervalu v porovnání se vstupní hodnotou Hb. Sekundárním cílem bylo určení počtu nemocných vyžadujících transfuzi a určení procenta nemocných, u nichž léčba vedla ke zvýšení Hb proti výchozí hodnotě. Riziko kardiovaskulárních komplikací bylo definováno jako složený bezpečnostní cílový ukazatel, který zahrnoval úmrtí z jakékoli příčiny, cévní mozkovou příhodu, akutní infarkt myokardu nebo závažný nežádoucí účinek zahrnující městnavé srdeční selhání, nestabilní AP či arytmiie. Vyhodnocování přítomnosti sekundárních kardiovaskulárních cílů bylo prováděno nezávislou komisí, která nevěděla, do které skupiny byl nemocný randomizován a jaký má aktuální Hb.

Do studie PEARL 1 bylo randomizováno celkem 490 nemocných z 71 center v USA, do studie PEARL 2 pak 493 nemocných z 43 center v USA a 19 v Evropě. Všichni randomizovaní nemocní obdrželi minimálně jednu dávku studijní medikace a byli zařazeni do primární analýzy. Celkem 118 nemocných ve studii PEARL 1 nedokončilo studii (24,2 % ve větví s peginesatidem, 23,8 % ve větví s DA), ve studii PEARL 2 to bylo 106 nemocných (24,8 % ve větví s peginesatidem a 14,7 % ve větví s DA). Mezi nejčastější důvody nedokončení studie patřilo úmrtí, ukončení na vlastní žádost, ztráta ze sledování, zahájení dialýzy. Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly důvodem ukončení studie jen u malého počtu nemocných (4–5 v každé větví). Po randomizaci se ukázalo, že v obou studiích byli k léčbě peginesatidem randomizováni rizikovější nemocní, kteří byli starší a s vyšším zastoupením mužů (rozdílly ale nebyly signifikantní). Významný rozdíl byl ale v přítomnosti ischemické choroby dolních končetin u skupiny léčené peginesatidem v porovnání s DA ve studii PEARL 1 (27,0 % vs. 15,2 %; $p = 0,003$) a v přítomnosti diabetu ve studii PEARL 2 (66,1 % vs. 54,0 %; $p = 0,009$). Medián sledování ve studii PEARL 1 byl 81,4 měsíce u peginesatidu a 82,1 měsíce u DA, ve studii PEARL 2 to bylo 67,9 a 70,1 měsíce. Medián průměrně podávaných dávek během sledování (průměrně 37 měsíců) byl 1,6 mg peginesatidu u nízkodávkované skupiny, 1,9 mg u vysokodávkované skupiny a 29 μ g u DA (v PEARL 1); u PEARL 2 to bylo 1,5 mg, 1,6 mg a 25 μ g.

U všech tří léčebných větví v obou studiích došlo během osmi týdnů k dosažení hodnoty Hb v cílovém rozmezí (110–120 g/l), které se uspokojivě udržovalo až do konce sledování. Kritéria non-inferiority peginesatidu v porovnání s DA byla v obou studiích splněna. Ve studii PEARL 1 byly koncentrace Hb následující: průměrný rozdíl v koncentraci Hb mezi peginesatidem a DA byl 0,3 g/l (97,5% interval spolehlivosti [IS] -0,19 až +0,26) v nízkodávkované větví a 2,6 g/l ve vysokodávkované větví (97,5% IS 0,4–4,8). Ve studii PEARL 2 to bylo 1,4 g/l (97,5% IS -0,9 až +3,6) a 3,1 g/l (97,5% IS 0,8–5,4). Podávání krevních transfuzí ve studii PEARL 1 se nelišilo, ve studii PEARL 2 byla potřeba transfuzí ve skupinách léčených peginesatidem o něco vyšší (11,4 % v nízkodávkované větví a 10,4 % ve vysokodávkované vs. 4,9 % ve větví léčené DA). Parametry metabolismu železa se mezi skupinami nelišily.

Při posouzení bezpečnostních dat se ukázalo, že ve skupině léčené peginesatidem (kalkulováno dohromady) bylo více kardiovaskulárních příhod než ve skupině léčené DA (141/656 nemocných, tj. 21,5 % vs. 56/327 nemocných, tj. 17,1 %; HR 1,32 [95% IS 0,97–1,81]). Nejvíce se na tomto negativním výsledku podílelo

úmrtí, nestabilní AP a arytmiie. Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou byl ve všech třech skupinách podobný, o něco více byly u nemocných léčených peginesatidem pozorovány bolesti zad. U 10/647 nemocných léčených peginesatidem byly detekovány protilátky, které v osmi případech měly neutralizační efekt. U žádného nemocného se nevyvinula čistá aplazie červené krevní řady (PRCA).

Autoři článku tedy uzavírají obě studie tak, že peginesatid v nižších i vyšších dávkách je adekvátní léčbou anémie u ESA naivních nedialyzovaných nemocných v porovnání s DA, ale léčba je spojena s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních příhod a úmrtí.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Obě studie PEARL ukázaly, že peginesatid podávaný jak ve vyšších, tak i nižších dávkách je schopen adekvátně zvýšit Hb do požadovaného rozmezí podobně jako komparátor, jímž zde byl DA. Navíc se ukázalo, že ještě poměrně dlouhou dobu po ukončení podávání peginesatidu přetrvává jeho účinek na udržení Hb v cílových hodnotách. Podávání transfuzí během léčby nevyžadovalo 89 % všech nemocných v obou studiích. Ve studii PEARL 2 byla ale ve skupině léčené peginesatidem větší potřeba transfuzí, než tomu bylo ve skupině s DA. Navíc u většího procenta nemocných zde byly transfuze podávány z důvodu léčby anémie než jiného důvodu (např. pro krvácení do GIT, před operací atd.).

Důležité je se podívat na to, proč byla léčba peginesatidem spojena s vyšším bezpečnostním rizikem v porovnání s DA. V cílové hodnotě Hb to být nemůže, jelikož cílový Hb byl mezi 110–120 g/l, tedy nižší než v předcházejících studiích sledujících dopad léčby ESA na kardiovaskulární mortalitu v predialýze (Singh, 2006; Pfeffer, 2009). Jedním z důvodů může být skutečnost, že ve skupinách léčených peginesatidem byli starší nemocní a že zde byl rozdíl v přítomnosti ischemické choroby dolních končetin u skupiny léčené peginesatidem v porovnání s DA ve studii PEARL 1 (27,0 % vs. 15,2 %; $p = 0,003$) a v přítomnosti diabetu ve studii PEARL 2 (66,1 % vs. 54,0 %; $p = 0,009$). V obou studiích tedy k léčbě peginesatidem byli randomizováni rizikovější pacienti, kteří měli větší pravděpodobnost vzniku nějaké kardiovaskulární příhody. Tuto skutečnost podporuje i to, že s výjimkou jednoho případu se náhlá smrt vyskytla u nemocných, kteří byli současně diabetici (riziko náhlé smrti je u nemocných s DM popisováno jako častější v porovnání s nediabetiky). V mnohorozměrné regresní analýze zohledňující všechny tyto vstupní parametry se ukázalo, že HR pro kompozitní bezpečnostní cílový ukazatel studie se pak snížilo z 1,32 na 1,20. Zůstává tedy zvýšené, ale již ne tak významně. Samotná léčba peginesatidem by navíc neměla být rizikovým faktorem arytmií, zejména komorových, které jsou nejčastější příčinou náhlých smrtí. Při testování na opicích nebyl pro-arytmogenní účinek peginesatidu pozorován (Woodburn, 2008).

To, že důvodem pro zvýšení kardiovaskulárního rizika ve studiích PEARL velmi pravděpodobně není vlastní peginesatid a jeho podávané dávky, dokládají i výsledky ze studie EMERALD 1 a 2 (Fishbane, 2013). V těchto obdobně uspořádaných studiích, jako byla studie PEARL, byl peginesatid podáván nemocným s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou. Jako komparátor v těchto studiích byl použit epoetin podávaný 1–3krát týdně. Cílové hodnoty Hb byly v rozmezí 100–120 g/l a peginesatid zde byl podáván v průměrných dávkách 5,7 mg (EMERALD 1) a 4,8 mg (EMERALD 2) za měsíc ve fázi vyhodnocování. Přes tyto dávky, které jsou zhruba třikrát vyšší než ty podávané ve studiích PEARL, nebyla skupina léčená peginesatidem zatížena vyšší kar-

diiovaskulární ani celkovou mortalitou v porovnání se skupinou léčenou epoetinem.

Vlastní práci lze vytknout také řadu nedostatků, které pravděpodobně mohly ovlivnit výsledky studií. Předně je to otevřené uspořádání studií a tím také určitá míra „předpojatosti“ hodnotitelů. Významným problémem obou studií je velké procento nemocných, kteří studii nedokončili, které dosahovalo až čtvrtiny randomizovaných. Při relativně malém počtu pacientů ve studiích (navíc sníženém o nemocné, kteří studie nedokončili) pak každý, u něhož se vyskytne sledovaný ukazatel, hraje velmi důležitou roli. Autoři ve studiích však nesledovaly další parametry, které u nemocných s nefropatiemi významným způsobem mohly ovlivnit kardiovaskulární mortalitu, jako je proteinurie (resp. mikroalbuminurie), léčba beta-blokátory či inhibitory ACE.

Závěrem lze tedy říci, že peginesatid je další, novou alternativou léčby anémie u nemocných s CKD. V obou zkoumaných dávkách byl schopen adekvátním způsobem zvýšit a udržet koncentraci Hb v požadovaném rozmezí. Další studie jsou ale třeba k tomu, aby se prokázala jeho naprostá bezpečnost, která by byla srovnatelná s ostatními ESA.

Literatura

- Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2013;368:307–319.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
- Woodburn KW, Wilson SD, Fong K-L, et al. Chronic preclinical safety evaluation of Hematide, a pyglutated peptidic erythropoiesis stimulating agent, in monkeys. *Haematologica* 2008;93:1376–1379.

Zlepšuje léčba cinacalcetem u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou kardiovaskulární prognózu?

The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012;367:2482–2494.

Poruchy kostního a minerálního metabolismu (hyperfosfatémie, hyperkalcémie a sekundární hyperparatyreóza) patří mezi „netradiční“ (uremické) kardiovaskulární rizikové faktory, které u hemodialyzovaných pacientů přispívají k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě (Block et al., 2004). Sekundární hyperparatyreóza hraje důležitou roli ve vzniku a progresi cévních kalcifikací a snížené cévní poddajnosti (Suzuki et al., 2004), jejichž důsledkem může být ischemie myokardu, srdeční selhání a náhlá smrt. Cinacalcet alostericky aktivuje kalciový receptor v tkáni příštítných tělísek a snižuje u hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou sérové koncentrace parathormonu, fosfátů a kalcia (Lindberg et al., 2005). Metaanalýza čtyř studií s cinacalcetem, podávaným hemodialyzovaným pacientům po dobu alespoň šesti měsíců, ukázala, že cinacalcet výrazně snížil počet prováděných paratyreoidektomií a fraktur a také hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění (Cunningham et al., 2005). Ve studii ADVANCE cinacalcet zmírnil u hemodialyzovaných pacientů progresi cévních i chlopenních kalcifikací (Raggi et al., 2011).

Cílem studie EVOLVE bylo ověření hypotézy, že cinacalcet snižuje u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou mortalitu a výskyt nefatálních kardiovaskulárních příhod (infarktu

myokardu, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, srdečního selhání nebo ischemické choroby dolních končetin, včetně revaskularizací a netraumatických amputací).

EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events) byla multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která srovnávala cinacalcet s placebem u 3 883 dospělých hemodialyzovaných pacientů. Do studie mohli být zařazeni pacienti starší než 18 let s chronickým onemocněním ledvin fáze 5 léčení hemodialýzou nebo hemodiafiltrací třikrát týdně po dobu alespoň tří měsíců se sérovou koncentrací parathormonu ≥ 300 pg/ml (31,8 pmol/l), kalciofosfátovým součinem ≥ 45 mg²/dl² (3,63 mmol²/l²) a sérovým kalcie $\geq 8,4$ mg/dl (2,1 mmol/l). Ze studie byli vyloučeni pacienti v nestabilním klinickém stavu (dle posouzení investigátora), pacienti, kteří v posledních 12 měsících před randomizací prodělali paratyreoidektomii nebo u nichž byla paratyreoidektomie v následujících šesti měsících pro randomizaci plánována, a také pacienti s komorbiditami omezujícími dožití a pacienti léčení v posledních třech měsících před randomizací cinacalcetem (Chertow et al., 2007). Pacienti zařazení do studie mohli být léčení vazači fosfátů a/nebo deriváty vitamínu D.

Pacienti byli randomizováni k cinacalcetu nebo placebo ve vstupní dávce 30 mg denně, která byla postupně každé čtyři týdny zvyšována v průběhu 20týdenní eskalační fáze (na 60 mg, 90 mg, 120 mg nebo 180 mg denně), dávka mohla být upravována každých osm týdnů v průběhu sledování v závislosti na sérových koncentracích parathormonu a kalcia.

Primárním složeným cílovým parametrem byl čas do smrti nebo první nefatální kardiovaskulární příhody (viz výše). Sekundárními cílovými parametry byl čas do jednotlivých komponent primárního složeného cílového parametru, kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody, kostní fraktury nebo paratyreoidektomie.

Statistická analýza předpokládala roční výskyt primárního složeného cílového parametru u 23,2 % pacientů, 20% efekt aktivní léčby, čtyřleté trvání studie s každoročním vypadnutím 10 % pacientů z aktivní větve s cinacalcetem a 10% vypadnutí pacientů z placebové větve (v důsledku zahájení léčby komerčně dostupným cinacalcetem před výskytem primárního cílového parametru). Předpokládalo se, že k dosažení statisticky významného rozdílu mezi aktivní a placebovou větví bude třeba, aby se primární cílový parametr vyskytl u 1 882 pacientů. Poté, co se v průběhu studie ukázalo, že je roční výskyt primárního cílového parametru nižší než 20,8 %, bylo rozhodnuto o prodloužení studie o dalších 16 měsíců k dosažení potřebného počtu cílových událostí. Základní statistická analýza zahrnovala všechny pacienty randomizované k léčbě cinacalcetem nebo placebem (analýza intention-to-treat, ITT) a současně byla prespecifikována analýza hodnotící události u pacientů pouze do šesti měsíců po vysazení studijní medikace (tzv. lag censored analýza).

Během 17 měsíců bylo do studie randomizováno 3 883 pacientů v USA (36,8 %), Evropě (30,6 %), Latinské Americe (17,7 %), Rusku (7,3 %), Austrálii (3,8 %) a Kanadě (3,8 %). Střední věk randomizovaných pacientů byl 55 let, 40 % byly ženy, 57,7 % běloši, 21 % černoši, střední index tělesné hmotnosti (BMI) byl 26,3 kg/m², střední doba dialyzačního léčení byla 45 měsíců, pacienti měli střední krevní tlak 140/80 mm Hg, diabetes mellitus mělo 33 % pacientů, srdeční selhání 23 %, 12 % pacientů bylo po infarktu myokardu, 13 % pacientů mělo v anamnéze perkutánní koronární revaskularizaci nebo aortokoronární bypass, 9 % prodělalo cévní mozkovou příhodu, 6 % amputaci a 11 % fibrilaci síní.

Populace ale byla výrazně nehomogenní. Pacienti z Ruska a Latinské Ameriky měli ve srovnání se všemi pacienty ve studii o více než pět let nižší průměrný věk, výrazně nižší BMI, delší dobu na dialýze a vyšší sérový parathormon a užívali významně méně často beta-blokátory, inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, antiagregancia a statiny.

Střední doba užívání studijní medikace byla delší v cinacalcetové skupině než v placebové (21,2 vs. 17,5 měsíce). Střední dávka byla 55 mg v cinacalcetové větvi a 125 mg v placebové větvi. V průběhu studie přestalo užívat studijní medikaci 60 % pacientů, 19,8 % pacientů v placebové větvi začalo užívat komerčně dostupný cinacalcet (7,4 % ročně), 62 % pacientů v aktivní větvi vysadilo cinacalcet (27,3 % ročně).

V analýze zahrnující všechny randomizované pacienty (analýze ITT) se primární cílový parametr vyskytl u 48,2 % pacientů na cinacalcetu a u 49,2 % pacientů na placebo (snížení rizika o 7 % bylo statisticky nevýznamné).

Po korekci na vstupní parametry (zejména o jeden rok vyšší střední věk u pacientů léčených cinacalcetem) bylo již 12% snížení rizika primárního složeného cílového parametru ($p = 0,008$) a 14% snížení rizika úmrtí ($p = 0,006$) u pacientů léčených cinacalcetem statisticky významné. Zajímavé také je, že rozdíl mezi cinacalcetem a placebem byl nominálně statisticky významný v Kanadě, Evropě a Rusku, ale nikoli v USA, Austrálii a Latinské Americe, což ukazuje na potenciální významný vliv etnických faktorů. Rozdíly ve výskytu jednotlivých komponent primárního složeného cílového parametru nebyly statisticky významné.

Prespecifikovaná analýza hodnotící výskyt primárního složeného cílového parametru a sekundárních cílových parametrů pouze do šesti měsíců po vysazení studijní medikace ukázala nominálně statisticky významné snížení rizika primárního složeného cílového parametru o 15 % ($p = 0,003$) a úmrtí o 17 % ($p = 0,009$). Pokud byl vliv na primární cílový parametr hodnocen pouze po dobu užívání studijní medikace, byl účinek cinacalcetu ještě mnohem významnější (pokles o 21 %; $p < 0,001$) a nominálně statisticky významný efekt přetrvával ještě 12 měsíců po vysazení studijní medikace (pokles o 13 %; $p = 0,008$).

Účinek cinacalcetu na výskyt primárního cílového parametru byl také nominálně statisticky významný (snížení rizika o 16 %; $p < 0,001$), pokud nebyly hodnoceny události u pacientů poté, co podstoupili transplantaci ledvin, paratyreoidektomii, nebo začali užívat komerčně dostupný cinacalcet.

Cinacalcet snížil ve studii EVOLVE počet prováděných paratyreoidektomií o polovinu. Vzhledem k rozdílnému přístupu k indikacím paratyreoidektomie v různých zemích a u osob různého věku bylo také současně hodnoceno s podobným výsledkem snížení rizika těžké perzistující hyperparatyreózy. Současné hodnocení obou parametrů (paratyreoidektomie a těžké perzistující hyperparatyreózy) dává lepší představu o zastoupení závažných forem sekundární hyperparatyreózy u pacientů léčených cinacalcetem a placebem. Jednoznačný vliv na redukci počtu fraktur nebyl prokázán v primární ITT analýze, v prespecifikované analýze hodnotící pouze frakturu do půl roku po vysazení studijní medikace bylo ale prokázáno nominálně signifikantní snížení rizika fraktur o 20 % ($p = 0,035$). Cinacalcet také významně snížil riziko kalcifylaxe.

Hypokalcémie byla sedmkrát častější u pacientů léčených cinacalcetem (6,7 % vs. 0,9 %) a nauzea (18,3 % vs. 9,1 %) a zvracení byly u pacientů léčených cinacalcetem dvakrát častější. Nežádoucí účinky se vyskytly v cinacalcetové a placebové větvi stejně často a vedly k vysazení studijní medikace u 18,1 % pacientů léčených cinacalcetem a u 13 % pacientů na placebo. Nežádoucí účinky

byly ale důvodem vysazení studijní medikace jen u jedné třetiny pacientů, u ostatních šlo o důvody prespecifikované v protokolu (paratyreoidektomie, transplantace ledviny), užívání nestudijního cinacalcetu nebo jiné „administrativní“ důvody (včetně neochoty pokračovat ve studii).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V posledních letech proběhlo u dialyzovaných pacientů několik velkých randomizovaných studií, které sledovaly vliv dávky dialýzy (HEMO) a typu dialyzační membrány (MPO), normalizace hematokritu podáváním rekombinovaného erythropoetinu (Normal Hematocrit Study), léčby statiny (4D, AURORA, SHARP) a ne-kalciovým vazačem fosfátů sevelamerem (D-COR) na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu. Ani v jednom případě nebylo u této velmi rizikové subpopulace s mnoha komorbiditami dosaženo v primární analýze statisticky významného efektu.

Randomizace dialyzovaných pacientů do klinických studií a jejich udržení v několikaleté klinické studii je vzhledem k jejich vysoké mortalitě (v USA 20,7 % ročně), mnoha komorbiditám a opakovaným hospitalizacím velmi obtížné. Dalším problémem je, že dialyzovaní pacienti užívají vzhledem k řadě orgánových komplikací (kardiopulmonálních, gastrointestinálních, nervosvalových aj.) mnoho dalších léků (v USA v průměru 19 tablet denně – Chiu et al., 2009), a jejich ochota užívat navíc ještě studijní medikaci je tedy omezená.

Sekundární hyperparatyreóza je (u pacientů se sérovou koncentrací parathormonu > 600 pg/ml [$63,6$ pmol/l]) dle observačních studií významně asociována se zvýšeným rizikem smrti a kardiovaskulárních příhod (Block et al., 2004; Floege et al., 2011). EVOLVE byla první randomizovanou kontrolovanou studií, která řešila otázku, zda může mít snížení sérového parathormonu u dialyzovaných pacientů příznivý vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Sedmiprocentní statisticky nesignifikantní snížení rizika primárního složeného cílového parametru v analýze všech randomizovaných pacientů (analýze ITT) nedává bohužel na tuto otázku definitivní odpověď. Nominálně signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými cinacalcetem a placebem bylo možno prokázat po korekci na rozdíly ve vstupních parametrech (snížení rizika primárního parametru o 12 %) a po korekci na expozici studijní medikaci (15% snížení rizika primárního cílového parametru a 17% snížení mortality). Je zřejmé, že a priori není příliš nadějně očekávat kardioprotektivní vliv studijní medikace déle než rok po jejím vysazení a že paratyreoidektomie nebo užívání nestudijního komerčně dostupného cinacalcetu v placebové větvi prakticky eliminuje rozdíly v sérové koncentraci parathormonu mezi aktivní a placebovou větví, a neumožňuje tedy posoudit vliv studijní medikace na sledované cílové parametry. Analýzy korigované na vstupní parametry, vliv paratyreoidektomie, transplantace ledvin a expozice studijní medikaci tedy ukázaly, že cinacalcet nominálně snižuje riziko prvního infarktu myokardu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris či riziko srdečního selhání nebo periferní cévní příhody o 10–15 %, vzhledem k primárně negativnímu výsledku analýzy ITT nelze ale tyto výsledky považovat za definitivní.

Mezi přednosti studie EVOLVE patří, že randomizovala široké spektrum pacientů z různých geografických oblastí, s různou etnicitou a různého věku, s různými primárními onemocněními ledvin a s různými kardiovaskulárními komplikacemi. Pacienti ve studii EVOLVE byli bez omezení léčeni vazači fosfátů a deriváty vitamínu D, antihypertenzivy, antiagregancii a statiny.

Populace zahrnutá ve studii EVOLVE se tedy významně nelišila od běžné dialyzační populace, ale byla etnický, věkový, antropometrický a potenciálně i z hlediska kvality další léčby velmi heterogenní.

Hlavními nedostatky studie EVOLVE byl nižší než předpokládaný počet událostí (kardiovaskulárních příhod a úmrtí), jehož důsledkem bylo prodloužení délky studie, které s sebou pochopitelně neslo zvýšené riziko neudržení pacientů ve studii vzhledem k jejich únavě, nežádoucím účinkům studijní medikace i jiným faktorům. Ačkoli byl počet pacientů, kteří účast ve studii předčasně ukončili, vysoký v aktivní i placebové větvi, byl vyšší v aktivní větvi v důsledku nežádoucích účinků cinacalcetu. Statistickou sílu studie významně snížilo užívání nestudijního komerčně dostupného cinacalcetu u 20 % pacientů v placebové větvi. Nečekaný byl vstupní roční rozdíl ve věku mezi pacienty v aktivní a placebové větvi (nižší u pacientů na placebo). Vzhledem k významu věku jako prediktoru mortality i kardiovaskulárních příhod přispěla tato nerovnováha (jak ukazuje korekce na vstupní parametry) ke statisticky nevýznamnému účinku cinacalcetu v primární (ITT) analýze. Výsledek studie je nepochybně zklamáním (Perkovic et al., 2012), prespecifikované analýzy ukazují, že se studii pravděpodobně jen těsně nepodařilo prokázat reálný přínos léčby cinacalcetem a pro nedostatky studie nebylo jasně demonstrováno, zda cinacalcet má či nemá kardioprotektivní účinky.

Proč byl primární výsledek studie EVOLVE negativní? Velmi důležitá byla překvapivá náhodná nerovnováha mezi cinacalcetovou a placebovou větví ve vstupních parametrech (zejména věku), která ukazuje na nutnost věnovat větší pozornost vstupní stratifikaci pacientů vzhledem ke klíčovým prognostickým faktorům. Podobně důležité mohly být i geografické faktory, které souvisely nejen s různou etnicitou, ale např. i různou úrovní základní léčby komplikací chronického selhání ledvin. Studie pochopitelně neměla dostatečnou statistickou sílu k hodnocení jednotlivých geografických či etnických skupin samostatně.

Ještě důležitější byl vysoký stupeň „překřížení“ obou větví studie, téměř dvě třetiny pacientů v cinacalcetové větvi přestaly během studie užívat aktivní medikaci, naproti tomu jedna pětina pacientů v placebové větvi začala užívat nestudijní komerčně dostupný statin. To bylo pochopitelně spojeno s postupným zmenšováním rozdílů v sérových koncentracích parathormonu a významně přispělo ke snížení statistické síly studie a její schopnosti testovat vstupní hypotézu. Udržení pacientů v dlouholeté studii na studijní medikaci je jistě u polymorbidních pacientů léčených velkým počtem léků extrémně obtížné, pokud se to ale nepodaří, lze jen těžko očekávat průkaz statisticky významného účinku jakékoli terapeutické intervence. Autoři se proti tomuto očekávanému problému částečně zajistili prespecifikovanou analýzou omezující hodnocení účinku cinacalcetu jen do šesti měsíců po vysazení studijní medikace, pozitivní výsledek v tomto hodnocení ale bohužel nemůže zcela nahradit negativní výsledek primární ITT analýzy.

Jaký je tedy výstup studie EVOLVE pro klinika, který pečuje o hemodialyzovaného pacienta se sekundární hyperparatyreózou? Primární indikace cinacalcetu – snížení sérové koncentrace parathormonu s cílem příznivého ovlivnění renální kostní choroby – zůstává nezměněna. Studie EVOLVE ukázala, že dlouhodobé užívání cinacalcetu je u hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou bezpečné a může mít (a to dokonce i při jen intermitentním užívání) příznivý vliv na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu, i když definitivní doklad pro takovýto účinek zatím nemáme.

Literatura

- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
- Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–1800.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphorus and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948–1955.
- Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898–905.
- Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia and quality of life in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1089–1096.
- Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800–807.
- Perkovic V, Neal B. Trials in kidney disease – time to EVOLVE. *N Engl J Med* 2012;367:2541–2542.
- Raggi P, Chertow GM, Block GA, et al. The ADVANCE study: a randomized trial to evaluate the effects of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327–1339.
- Suzuki T, Yonemura K, Maruyama Y, et al. Impact of serum parathyroid hormone concentration and its regulatory factors on arterial stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Blood Purif* 2004;22:293–297.

Suboptimální zahájení dialýzy u pacientů sledovaných v nefrologických ambulancích – přehlížený problém, který zvyšuje náklady na dialyzační léčbu a zhoršuje prognózu pacientů

Hughes SA, Mendelssohn JG, Tobe SW, McFarlane FA, Mendelssohn DC. Factors associated with suboptimal initiation of dialysis despite early nephrologist referral. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:392–297.

Pro pacienta, který zahajuje pravidelné dialyzační léčení (PDL) pro chronické onemocnění ledvin, je velmi významná předchozí nefrologická dispenzarizace (Goldstein, 2004). V tomto období je pacient edukován (je mu vysvětlen princip i provedení dialýzy, je seznámen s průběhem PDL) a je zvolena dialyzační metoda. Na dialyzační léčení je pacient konkrétně a reálně připraven – má cévní (či peritoneální) přístup, je očkován proti hepatitidě a jsou upraveny či alespoň minimalizovány metabolické komplikace.

Na řadě zahraničních i našich pracovišť fungují multidisciplinární programy zaměřené právě na komplexní péči o pacienty s pokročilým onemocněním ledvin a dokonce jsou i součástí standardů péče. Jen velmi málo pozornosti je však věnováno tomu, zda nefrologická dispenzarizace opravdu zajistí bezproblémové zahájení PDL. Právě tomuto tématu se věnuje komentovaná práce.

Jejím cílem bylo identifikovat, jak často, u koho a z jakých důvodů není zahájení PDL optimální. Doplňujícím cílem bylo srovnání těchto dat mezi jednotlivými zúčastněnými pracovišti i jednotlivými nefrology. Práce navazuje na předchozí studii STARRT, která ukázala, že tzv. suboptimální zahájení dialyzačního léčení není jen jevem u pacientů „z ulice“, ale je běžné i u pacientů sledovaných dlouhodobě v nefrologických poradnách.

Do analýzy bylo zahrnuto celkem 436 incidentních pacientů ze tří velkých kanadských dialyzačních center (průměrný věk 67 let, 58 % mužů, 52 % diabetiků, vstup do PDL v období 1. 1. 2009 až 31. 12. 2010, zastoupení peritoneální dialýzy přibližně 20 %). Všichni tito pacienti byli před vstupem do PDL dispenzari-

zování v nefrologické poradně a byla u nich k dispozici potřebná dokumentace (pacienti zařazení „z ulice“ nebyli do sledování zahrnuti).

Jako tzv. optimální bylo hodnoceno ambulantní zahájení PDL s dobře funkčním arteriovenózním (AV) přístupem (či zavedeným peritoneálním dialyzačním katétrem v případě PD). Takto zahájilo PDL celkem 130 osob (tj. jen 30 % sledovaných). Z nich bylo 30 sledováno méně než jeden rok, ostatní byli sledováno déle. Průměrná hodnota glomerulární filtrace (eGF) při první kontrole v nefrologické ambulanci byla 28 ml/min (tj. přibližně necelých 0,5 ml/s, což je horní hranice stadia CKD4). Edukační příprava na dialyzační léčení, resp. náhradu funkce ledvin, byla zahájena při přechodu mezi CKD4–CKD5 (průměrně při 0,26 ml/s).

Peritoneální dialýza u pacientů s optimálním zahájením PDL významně převažovala (82 pacientů ze 130, tj. téměř dvě třetiny). Prakticky všichni hemodialyzovaní měli nativní AV spojkou (nikoli umělohmotný zkrat). Obojí vypovídá o velmi pečlivé přípravě predialyzační přípravě, která však bohužel zdaleka nebyla poskytnuta všem.

Za tzv. **suboptimální** bylo považováno zahájení dialyzačního léčení s centrálním žilním katétrem (tj. bez funkčního AV zkratu, tj. s jeho založením či rozvinutím až během PDL) a/nebo zahájení za hospitalizace. Celkem 203 pacientů zahájili PDL tímto způsobem (dvě třetiny za hospitalizace, jedna třetina ambulantně, avšak cestou hemodialyzačního katétru). Jejich průměrný věk byl mírně, ale nevýznamně nižší (66 let). Jen pět pacientů, tj. necelá 3 %, mělo peritoneální dialýzu, všichni ostatní byli léčeni hemodialýzou. Délka nefrologické dispenzarizace byla ve 40 % kratší než jeden měsíc, avšak v 56 % delší než jeden rok, neboli pro přípravu na PDL zcela postačující (a přesto příprava neproběhla). U 56 % suboptimálně zařazených pacientů neproběhl v predialyzačním období ani pokus o založení cévního přístupu pro dialýzu.

Jak je možné, že nefrologem dispenzarizovaní pacienti zahájili dialyzační léčbu neoptimálním způsobem? Autoři analyzovali dokumentaci a rozčlenili tyto skupiny příčin: akutní zhoršení/selhání ledvin („acute on chronic“ onset), příčiny na straně pacienta (obvykle odmítání léčby, odmítání založení AV fistule apod.), příčiny na straně chirurga (dlouhé termíny pro založení AV fistule apod.) a příčiny na straně nefrologa (nezahájení a neprovedení přípravy). Analýza příčin suboptimálního zařazení u pacientů dispenzarizovaných déle než 12 měsíců dopadla takto: nefrolog zodpovídal přibližně za 8 % a chirurgové za 16 %, akutní selhání ledvin představovalo přibližně 30 % a v dalších přibližně 30 % byla příčina na straně pacienta.

Jednotlivá (tři velká) centra se prakticky nelišila. Avšak mezi jednotlivými konkrétními nefrology byly značné rozdíly – optimálně zahajovalo PDL 30–70 % jimi sledovaných pacientů.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Studie byla koncipována jako extenze již dříve publikovaných výsledků projektu STARRT (Study to Assess Renal Replacement Therapy), která zjistila, že i u dispenzarizovaných pacientů je dialyzační léčení překvapivě často zahájeno bez dokončené přípravy, tj. není založen cévní přístup a je nutná kanylace. Toto tzv. suboptimální zahájení dialyzačního léčení je spojeno s vyšší mortalitou v prvních šesti měsících po zahájení PDL (Mendelssohn, 2011), a představuje tak velký, byť dosud opomíjený problém.

Studie STARRT ukázala, že optimální vstup do PDL má o 53 % nižší riziko úmrtí či potřebu hospitalizace nebo krevní transfuze

v prvních šesti měsících PDL. Současně však tato studie ukázala, že více než polovina pacientů dispenzarizovaných déle než jeden rok (neboli dostatečně dlouho), není na dialyzační léčbu připravena a zahajuje ji komplikovaným způsobem, což nejen zhoršuje jejich prognózu, ale logicky je spojeno i s vysokými léčebnými náklady.

O neoptimální nefrologické ambulantní péči se zmiňují i jiné publikace (např. Buck, 2007), je jich však málo a celkově je toto téma prakticky opomíjeno – nejspíše se automaticky předpokládá, že dispenzarizovaný pacient má velkou výhodu oproti pacientům přicházejícím bez dispenzarizace (tzv. pacienti z ulice) a že nefrologická dispenzarizace se automaticky rovná bezproblémovému výsledku této péče.

Z dat komentované studie lze odvodit určité praktické dopady. Například při CKD4–5 je nutno počítat s rizikem „acute on chronic“ – týkalo se téměř poloviny případů s neoptimálním zahájením PDL. To znamená, že cévní přístup není u těchto pacientů vhodné odkládat, a také že ochrana funkce ledvin je potřeba věnovat velkou pozornost, protože renální rezerva je již vyčerpána. Dále je pravděpodobné, že při CKD4–5 bychom měli počítat i s pomalou adaptací pacienta, a edukaci tedy zahájit dříve a nechat pacientovi čas, aby se na situaci přizpůsobil (40 % příčin neoptimálního zahájení bylo z důvodu nespolupráce pacienta). Věk nehraje při přípravě či nepřipraveně dispenzarizovaných pacientů na vstup do PDL žádnou roli.

Velmi impresivní je rozdíl mezi vstupy do peritoneálního dialyzačního programu. Jednoznačně se potvrdilo, že peritoneální dialyzační program je silně závislý na pečlivé predialyzační přípravě.

Souhrnně lze říci, že komentovaná práce otevřela velmi důležitý klinický problém: dispenzarizace v nefrologické ambulanci ještě zdaleka neznamená, že pacient se selháním ledvin vstoupí do PDL se zajištěným cévním přístupem a s dokončenou predialyzační přípravou. Tato oblast zasluhuje nejen další sledování, ale zejména řešení. Toho si jsou autoři publikace vědomi. Patří k iniciátorům tzv. Ontario Renal Network. Výstupem je zcela konkrétní multidisciplinární program péče o pacienty v predialýze (viz odkaz na webové stránky), s konkrétními cíli do roku 2015. K nim mimo jiné patří pokles suboptimálního zahájení PDL o 40 % u pacientů dispenzarizovaných déle než jeden rok a pokles zahájení PDL bez nefrologické dispenzarizace („pacienti z ulice“; „crash starts“) o 20 % a zajištění multidisciplinární predialyzační péče pro více než 90 % pacientů.

Literatura

Buck J, Baker R, Cannaby AM, et al. Why do patients known to renal services still undergo urgent dialysis initiation? A cross-sectional survey. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3240–3245.

Goldstein M, Yassa T, Dasouris N, et al. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:706–714.

Mendelssohn DC, Curtis BM, Yeates K, et al. Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2959–2965. <http://orp.renalnetwork.on.ca>

Tvorba kreatininu je redukována u nemocných při kontinuální veno-venózní hemodialýze a nezávisle predikuje mortalitu

Wilson F, Sheehan JM, Mariani L, et al. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27:4088–4094.

Současné hodnocení stupně akutního poškození ledvin (AKI) dle klasifikace RIFLE a AKIN vychází ze sérové koncentrace kreatininu zjištěné v průběhu definované časové periody. Zvýšení koncentrace kreatininu je závislé na snížení renální funkce, ale současně je velmi významně ovlivněno tvorbou kreatininu (creatinine generation rate – CGR). Variace v tvorbě kreatininu pak mohou vést k významné chybě při stanovení stupně AKI, a mohou tak mít přímý dopad na další léčebné postupy. Změny mohou být ovlivněny i léčebnou metodou. Měření CGR při AKI je obtížné z několika důvodů. Nemocní nemají stabilní sérovou koncentraci kreatininu a sběr moči – a tedy hodnoty vyloučeného kreatininu v moči v měřené časové jednotce – mohou být nepřesné. Koncentrace kreatininu je ovlivněna objemovou expanzí a redistribucí vlastních tělních tekutin, ale současně i množstvím tekutin podaných. Diuretika naopak vedou k tekutinové restrikci, a tím ke zvýšení koncentrace kreatininu. Roli mohou hrát i roztoky aminokyselin, krve a plazmy, které mohou významně ovlivnit také metabolismus kreatininu, ale i příjem bílkovin per os. Kreatinin vzniká ze svalového kreatinfosfátu, produktu neenzymatické přeměny kreatininu v játrech.

V uvedené studii byli sledováni 103 pacienti léčení kontinuální veno-venózní hemodialýzou (CVVHD), a to během dvouletého období od 1. 7. 2008 do 30. 6. 2010, kdy trvala studie. Původní počet zařazených nemocných byl 525, z nichž však stanoveným podmínkám vyhovovalo pouze 103 nemocných. Všichni nemocní zařazení do kohorty byli anuričtí a byli léčení opakovanou nepřerušovanou metodou CVVHD při hospitalizaci na klinickém oddělení. Hodnota CGR byla měřena a počítána z hodnot kreatininu stanoveném v séru a v odtékajícím dialyzačním roztoku. Sérové koncentrace kreatininu u jednotlivých nemocných byly určeny jako průměry tří stanovení za sebou během 24 hodin. Nemocní s chronickým selháním ledvin byli ze studie vyřazeni. Zjištěné hodnoty CGR byly signifikantně nižší ve srovnání s vypočtenou eGF. Rozdíly při mnohorozměrné analýze byly významné především u nemocných dlouhodobě hospitalizovaných a u onkologických pacientů. Nižší hodnota CGR byla po adjustaci nezávisle spojena s tíží základního onemocnění a s intrahospitalizační mortalitou. Průměrné „steady state“ koncentrace kreatininu byly kolem 150 $\mu\text{mol/l}$ po 60 hodinách CVVHD (medián). Průměrná hodnota CGR v souboru činila 10,5 mg/kg/den při užití výpočtu ideální tělesné hmotnosti (IBW). Tyto hodnoty byly porovnávány se standardně stanovovanými výpočty pro eGF vztahenými k aktuální tělesné hmotnosti (ABW), a to dle Cockcrofta a Gaulta, Jelliffeho a Leveye (MDRD). Při adjustaci na věk, pohlaví a rasu stanovené hodnoty v CGR souboru byl nejbližší výpočet dle Jelliffeho, zatímco standardně užívaný výpočet eGF dle MDRD nadhodnocoval o více než 10 %, a to tím více, čím byl pacient v závažnějším klinickém stavu. Nemocní s nejnižšími hodnotami CGR měli současně nejvyšší mortalitu, což nebylo možné predikovat z běžně užívaných výpočtových formulí. Jelliffeho výpočtový vzorec, kdy se vkládá pouze sérový kreatinin, vystihuje zřejmě mnohem lépe metabolickou situaci tvorby kreatininu než vzorce s více proměnnými. (Oba užívané vzorce, tj. dle Cockcrofta a Gaulta a MDRD dle Leveye, byly vytvořeny pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin a pro správný výpočet předpokládají dlouhodobě stabilní tvorbu kreatininu).

Je tedy zřejmé, že u nemocných s AKI může tvorba kreatininu široce kolísat. Za těchto podmínek mohou systémy RIFLE i AKIN hodnotit nemocné rozdílně se stejnou redukcí GF. Také vztahování tvorby kreatininu k ideální, nikoli aktuální tělesné hmotnosti lépe vystihuje reálnou tvorbu kreatininu, která je méně zkreslena při rozptřeni kreatininu v celkové tělesné vodě.

Hlavní limity studie jsou v relativně malém počtu zařazených nemocných. Jde také o výsledky získané v jednom centru bez podrobnějšího hodnocení metabolicko-nutričního stavu nemocných. Neexistovala souběžná kontrolní skupina, ale výsledky byly srovnávány s výsledky výpočtových formulí užitými u historických skupin. Z hlediska metodického byla předpokládána – na základě předchozích prospektivních výsledků – plná ekvibrace kreatininu dialyzační membránou. Při výpočtu nebyla zohledněna sekrece malého množství kreatininu do gastrointestinálního traktu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři ve své studii demonstrují závažné snížení CGR u kriticky nemocných s AKI. Doporučují výpočet, který může posoudit skutečnou tvorbu a vylučování kreatininu u anurických nemocných přesněji než současně užívané vzorce dle Cockcrofta a Gaulta a MDRD, tedy jeho clearance (spíše metabolickou či metabolicko-dialyzační než při renální afunkci clearance renální). Vztahují ji i k hospitalizační mortalitě a prokazují při mnohorozměrné analýze významnou korelaci: čím nižší tvorba kreatininu, tím horší přežívání.

O tvorbě kreatininu rozhoduje především množství kreatinfosfátu uloženého v příčně pruhovaném svalu a myokardu. Pokud je část kreatinfosfátu hydrolyzována na kreatin a fosfát, kreatin je dále ireverzibilně metabolizován na kreatinin, jehož množství odpovídá poolu kreatinfosfátu, a tedy i svalové hmotě. Výpočtové metody pro stanovení renální funkce využívají endogenního kreatininu jako základní proměnné. Je však známo, že malá chyba v hodnotě kreatininu přináší velkou chybu v odhadu GF. Tvorba kreatininu je ovlivněna nejen množstvím svalové hmoty (rozdílné hodnoty dané pohlavím, věkem, částečně i rasou), ale i možnou interferencí s některými léky a metabolity při samotném stanovení. (Původní výpočtové formule vycházely z hodnot tzv. chromogenu, tj. kreatinu včetně stanovení Jaffe pozitivních látek. Dnešní stanovení kreatininu je enzymatické a hodnoty jsou v průměru nižší).

Kreatinin je vylučován do moči glomerulární filtrací a z 5–10 % i tubulární sekrecí. U nemocných v katabolismu se předpokládá, že až 30 % kreatininu může být katabolizováno střevní flórou. Složení střevní flóry může být rozdílné v důsledku předchozího i současného onemocnění a tzv. bakteriom je významně ovlivněn i léčbou antibiotiky. Významně katabolizující roli mají i vyšší dávky kortikosteroidů, které jsou pravidelně podávány při multiorgánovém selhání. Ty spolu s metabolickou acidózou mohou nastartovat aktivaci ubiquitin-proteasomového systému vedoucího k svalové proteolýze. Sníží se i poměr myosin/aktin ve svalovém vláknu, tím i depo kreatin-fosfátu. Další možnou cestou katabolismu je aktivace některých prokatabolických genů vedoucích k tvorbě např. heat-shock proteinů. U onkologických nemocných je známa nádorová kachexie spojená se sarkopenií. Mohou se zde významně uplatňovat i četné kachektizující prozánětlivé cytokiny spojené se syndromem bolesti, poruchou hybnosti a atrofií svalových skupin. Multiorgánové selhání může být v počátečních stádiích spojeno s hyperkatabolismem. Je však známo, že déle trvající multiorgánové selhání vede naopak k hypometabolickému stavu spojenému s poklesem metabolické aktivity včetně mitochondrií. Tento stav je zřejmě adaptací umožňující ochranu integrity buněk a její reparaci a regeneraci.

Nedílnou součástí všech metabolických dějů je základní metabolicko-nutriční stav nemocných. Posouzení koncentrace albuminu, prealbuminu, transferinu a dalších parametrů může významně pomoci predikovat nejen metabolicko-nutriční stav, ale i stupeň probíhajícího katabolismu a tím prognózu nemocných. Kreatinin

představuje významnou část tvorby dusíku při sledování dusíkové bilance (jeho prekurzory jsou aminokyseliny glycin, metionin a arginin). Úbytek kreatinfosfátu znamená nejen snížení svalové aktivity, ale i kontraktilní schopnosti myokardu. Z tohoto aspektu lze vysvětlit přímou korelaci mezi hospitalizační morbiditou a mortalitou a sníženou tvorbou kreatininu.

Z hlediska klinického je hlavním přínosem komentované studie poznání, že metabolicko-dialyzační clearance kreatininu u anurických pacientů mohou být nejen přesnějším markerem funkce ledvin při AKI, ale současně i významným prognostickým faktorem přežívání nemocných. Ve srovnání se samotnými výpočty eGF tak představuje hodnota CGR přesnější marker pro clearance kreatininu.

Literatura

Clark WR, Mueller KA, Kraus MA, et al. Quantification of creatinine kinetic parameters in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1998;54:554–560.

Bouchard J, Macedo E, Soroko S, et al. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:102–107.

Ix JH, Wessel CL, Stevens LA, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:184–191.

Vliv bazální koncentrace adiponektinu na mortalitu hemodialyzovaných nemocných v závislosti na iniciační hodnotě BMI v dlouhodobém 4,5letém sledování

Tsigalou C, Chalikias G, Kantartzis K, et al. Differential effect of baseline adiponectin on all-cause mortality in hemodialysis patients depending on initial body mass index. Long-term follow-up data of 4.5 years. *J Ren Nutr* 2013;23:45–56.

Adiponektin (ADN) je jedním z významných adipocytokinů, o kterém se předpokládá, že může příznivě ovlivnit kardiovaskulární komplikace u kardiologických nemocných. Z oběhu je vylučován především ledvinami, proto jsou jeho měřené koncentrace zvýšené ve studiích pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Ve srovnání se zdravými jedinci může být při CKD koncentrace adiponektinu až trojnásobně zvýšena. Je však známo, že tato skupina pacientů má kardiovaskulární riziko nepochybně zvýšené. Také výsledky epidemiologických studií jsou nejednoznačné: zvýšení ADN bylo spojeno jak se zlepšenou, tak i se zhoršenou kardiovaskulární prognózou. V nedávné studii bylo u dialyzovaných nemocných pak poukázáno na nelineární vztah mezi ADN a klinickým průběhem, tzn. že koncentraci ADN je nutno hodnotit ve vztahu k dalším rizikovým faktorům.

V dlouhodobé observační prospektivní studii byl v souboru 60 hemodialyzovaných pacientů hodnocen vztah mezi bazální hodnotou ADN a iniciačním BMI k predikci kohortní mortality. Současně byly hodnoceny i markery prozánětlivých (IL-6) a protizánětlivých cytokinů (IL-10). V nelineárním modelu přežívání byla zjištěna závislost typu „křivky U“ ve vztahu k BMI (neboli jak příliš nízké, tak vysoké hodnoty představují souměřitelné riziko, hranice byla vypočtena při BMI 24). Při stanovení této „cut off“ hodnoty BMI 24 byl prokázán signifikantní vztah mezi ADN a mortalitou. Při hodnotách BMI vyšších než 24 bylo každé zvýšení plazmatické koncentrace ADN o 15 µg/ml spojeno s poklesem rizika úmrtí, zatímco u pacientů s BMI < 24 tento vztah prokázán nebyl. Průřezová analýza současně zjistila, že ve skupině pacientů s protektivním účinkem ADN (BMI > 24) byla zjištěna pozitivní

korelace mezi ADN a IL-10 ($r = 0,345$; $p = 0,027$) a negativní korelace mezi ADN a IL-6 ($r = -0,322$; $p = 0,040$). Nebyl však potvrzen vztah mezi ADN a IL-10, resp. IL-6 u nemocných, u nichž byla vstupní hodnota BMI < 24.

Z výsledků studie vyplývá, že obezita ovlivňuje významně vliv ADN na mortalitu u hemodialyzovaných nemocných. Z této skutečnosti pak vyplývá nejednoznačná interpretace vlivu zvýšené koncentrace ADN na kardiovaskulární riziko u pacientů s CKD. Ve shodě s výsledky této studie Zoccali a spol., Li a spol. a Trimarchi a spol. prokazovali vztah ADN k parametrům viscerální obezity, především obvodu pasu a systolické hypertenzi, a také to, že změna BMI může ovlivnit efekt ADN na kardiovaskulární riziko. Především malnutrice dialyzovaných nemocných, a to i při zdánlivě stabilním BMI, může účinek ADN změnit z pozitivního na neutrální až negativní.

Hlavním limitem interpretace výsledků je malý počet nemocných s kardiovaskulárními komplikacemi (pouze 13 % z celého souboru), dále výsledky jsou z monocentrické studie a nebyla prováděna průběžná laboratorní monitorace sledovaných parametrů během 4,5letého období (klíčové biochemické parametry byly nabrány na začátku a za 6 měsíců sledování). Také vypočítaná „cut-off“ hodnota BMI 24 je relativně nízká. Pozitivní vliv ADN v ovlivnění mortality byl zachycen pouze u nemocných s BMI > 24. Nebyl však rozdíl ve skupině s BMI < 30 a BMI > 30. Zde je zřejmé, že významnějším krátkodobým faktorem (stanovení za 6 měsíců) je malnutrice, zatímco vliv BMI > 30 a hlavně > 35 je nepříznivých dlouhodobým faktorem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Adiponektin je polypeptidový hormon secernovaný adipocyty, který v oběhu cirkuluje ve formě nízkomolekulárních nebo vysokomolekulárních oligomerů. Sekrece adiponektinu se snižuje se stoupajícím množstvím tukové tkáně a snížené sérové koncentrace adiponektinu jsou nalézány u hypertoniků, u osob s kardiovaskulárním onemocněním a u obézních nemocných s diabetem 2. typu. U zdravého člověka se koncentrace adiponektinu v séru pohybují okolo 0,5–30 µg/ml. Adiponektin aktivuje enzym AMP kinázu v kosterním svalu i v játrech s následnou aktivací oxidace volných mastných kyselin (NEFA), zvýšenou extrakcí glukózy z krve a sníženou glukoneogenezi v játrech a následně zvyšuje citlivost tkání na působení inzulínu. Účinek adiponektinu je spojen s poklesem sérové koncentrace triglyceridů, zvýšením koncentrace HDL cholesterolu a s dalšími antiaterogenními účinky. Adiponektin snižuje expresi cytoadhezivních molekul VCAM-1 v endoteliích, scavengerových receptorů v makrofázích a inhibuje proliferaci a migraci hladkých svalových buněk cévní stěny indukovanou destičkovým růstovým faktorem (PDGF) a také inhibuje tvorbu tumor necrosis faktoru α (TNF α).

Adiponektin je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kolagenem VI a X a s komplementovým faktorem C1q. Je kvantitativně nejbohatějším peptidem produkovaným adipocyty. Na rozdíl od leptinu jeho koncentrace v plazmě s rostoucím množstvím tukové tkáně klesá. Jeho sekrece/exprese se zvyšuje působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR, a snižuje se po podání glukokortikoidů a β -adrenergických agonistů. Má silný protizánětlivý a antiaterosklerotický účinek včetně inhibice exprese TNF α . Je tedy „protihráčem“ proaterogenních rizikových faktorů.

Jak je to u nemocných se současným postižením ledvin? Je známo, že tito nemocní mají endoteliální dysfunkci a jednoznačně zvýšené riziko kardiovaskulárního postižení. Užívá se

pojem kardio renální či renokardiální syndrom, při němž by mohl adiponektin představovat citlivý marker rizikosti rozvoje aterosklerotických změn.

Adiponektin klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem, kteří nemají závažné renální postižení. U nefrologických pacientů, především u nemocných s diabetickou nefropatií, však jeho hodnoty stoupají a především u diabetické nefropatie korelují i s vyšší proteinurií. Nálezy v literatuře většinou prokazují vyšší koncentrace adiponektinu v závislosti na klesající renální funkci. Lze tedy předpokládat, že metabolická a zřejmě i renální clearance adiponektinu s poškozením renální funkce klesá, což např. dokládá studie Fujity a spol. (2006) sledující vztah mezi poškozením renálních tubulů monitorovaných hodnotami NAG a MCP-1. Podobné nálezy byly zjištěny ve studiích Saraheima (2008), Lina (2007) či Yenicesa (2005) u nemocných s diabetem. U diabetiků s mikroalbuminurií při normální renální funkci byly koncentrace adiponektinu stejné ve srovnání se souborem bez nefropatie. Byla zjištěna nepřímá korelace se stupněm snížení renální funkce a také velikostí proteinurie. U pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem by tak mohla koncentrace adiponektinu představovat citlivý indikátor rizika aterosklerotických změn. Bohužel, u nemocných se současným renálním postižením – a literární data udávají již hodnotu nižší než 60 ml/min, tj. 1 ml/s (stadium CKD 2–3) – je výsledná hodnota patologicky vyšší v důsledku snížení metabolické clearance adiponektinu. Další možnou překážkou zhodnocení koncentrace adiponektinu ve vztahu k riziku aterosklerotických změn je vliv inhibitorů ACE, event. sartanů. Byla publikována data, např. Yenicesa a spol. (2005) ukazující, že blokáda systému RAAS zvyšuje koncentraci adiponektinu u nemocných s diabetem. Je

také možné, že výsledný efekt byl ovlivněn poklesem proteinurie těchto nemocných. Je zajímavé zjištění, že po transplantaci ledviny zvýšená koncentrace adiponektinu u předtransplantačně dlouhodobě dialyzovaných klesá, což podporuje předpoklad o vlivu ledvinné funkce v procesu jeho biodegradace či eliminace. Neklesá však k normálním hodnotám zjišťovaným u zdravých jedinců s normální funkcí ledvin. Zde se mohou uplatňovat jak přetrvávající poruchy v metabolismu sacharidů a lipidů, tak nově vliv imunosupresivní léčby. Z tohoto hlediska jsou v ojedinělých studiích (Teplan et al.) zjišťovány zvýšené koncentrace adiponektinu i u pacientů se zvýšenými rizikovými faktory aterosklerózy, např. se zvýšenou koncentrací asymetrického dimethylargininu.

Souhrnně lze uvést, že snížená koncentrace adiponektinu v běžné populaci a u diabetiků koreluje s inzulinovou rezistencí a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. U nefrologických nemocných a u pacientů po transplantaci ledviny však může být přítomna inzulinová rezistence i zvýšené kardiovaskulární riziko i při zvýšených koncentracích adiponektinu. Jako marker aterosklerotického rizika je proto u nefrologických nemocných nevhodný.

Literatura

- Fujita H, Morii T, Koshimura J, et al. Possible relationship between adiponectin and tubular injury in diabetic nephropathy. *Endocrin J* 2006;53:745–752.
- Lin J, Hu FB, Curhan G, et al. Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:239–244.
- Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patient with nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1410–1414.
- Teplan V, Schück O, Racek J, et al. Asymmetric dimethylarginine and adiponectin after renal transplantation: role of obesity. *J Ren Nutr* 2008;18:154–157.
- Yenicesu M, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Adiponectin level is reduced and inversely correlated with degree of proteinuria in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 2005;64:9–12.
- Yenicesu M, Yilmaz MI, Kayser C, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increased plasma adiponectin levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Nephron Clin Pract* 2005;99:115–121.

KASUISTIKA

Těhotenství po transplantaci ledviny

MUDr. Barbora Řepová
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Současná léčba renálního selhání pomocí transplantace ledviny umožňuje ženám ve fertilním věku otěhotnět a úspěšně donosit zdravé dítě. Popisujeme případ 32leté ženy, které byl v pěti letech věku diagnostikován hemolyticko-uremický syndrom (HUS) a následné selhání funkce ledvin. Byla zahájena hemodialyzační léčba, která byla komplikována rozvojem infekční hepatitidy B a již za šest měsíců – v šesti letech věku pacientky – byla provedena první transplantace kadaverózní ledviny. Štěp byl funkční pět let, jeho funkce selhala při chronických rejekčních změnách a pacientka byla od svých 11 let znovu dialyzována – zpočátku hemodialýzou, později peritoneální dialýzou – celkem čtyři roky, než se ve svých 16 letech dočkala druhé transplantace kadaverózní ledviny. Funkce štěpu byla stabilní od roku 1996 do roku 2004, kdy byly biopsicky potvrzeny závažné cévní změny v souvislosti s chronickou humorální rejekcí a od té doby se funkce štěpu nadále zhoršovala. Proto byla v listopadu 2007 provedena třetí transplantace ledviny od žijícího dárce – matky. Funkce štěpu byla dlouhodobě dobrá, jedinou komplikací byly recidivující infekce močových cest. V říjnu 2011 začala pacientka plánovat graviditu, vzhledem k výborné funkci štěpu (S_{Cr} 97 $\mu\text{mol/l}$) nebyla z pohledu nefrologa k případnému těhotenství žádná kontraindikace, a proto

byla provedena standardní změna imunosuprese z mykofenolové kyseliny na azathioprin (pro známé teratogenní účinky mykofenolátu). Pro léčbu chronické hepatitidy B byla také provedena změna antivirotické terapie z entecaviru na tenofovir. Již na konci listopadu 2011 byla při gynekologické prohlídce potvrzena gravidita v šestém týdnu. Další průběh gravidity byl bez komplikací, hypertenze byla korigována methyldopou a metoprololem a těhotenství bylo ukončeno 23. 5. 2012 ve 32. týdnu porodem zdravého chlapce o nižší porodní hmotnosti. Nyní je pacientka 10 měsíců po porodu a funkce transplantované ledviny je nadále stabilní (S_{Cr} 122 $\mu\text{mol/l}$).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Těhotenství po transplantaci ledviny nelze považovat za chorobný stav. Veškerá dostupná data – ačkoli se jedná pouze o monocentrické retrospektivní studie a objem dat není nikterak velký – naznačují, že při splnění určitých vstupních podmínek je gravidita možná a není spojena se zvýšeným rizikem zhoršení funkce štěpu, a to ani při opakovaných těhotenstvích.

Proto těhotenství po transplantaci ledviny není kontraindikováno, je-li funkce štěpu dobrá a stabilní a pokud žena otěhotní

po prvním roce po transplantaci. Nesplnění těchto podmínek, a to zejména špatná funkce štěpu před těhotenstvím, může být ale spojeno se zhoršením funkce štěpu či dokonce s jeho selháním. Hojně diskutovaným problémem u těhotenství po transplantaci ledviny je nutná změna imunosupresivní léčby již před otěhotněním vzhledem ke známým teratogenním účinkům mykofenolátu. Všechny ženy, které plánují těhotenství, musejí být tedy převedeny na imunosupresi s azathioprinem. Pokud tedy žena po transplantaci ledviny s funkčním štěpem zvažuje těhotenství, je bezpodmínečně nutné o tomto informovat ošetřujícího nefrologa a včas zahájit přípravu včetně změny imunosuprese. Splnění těchto podmínek pak podle dostupných informací není spojeno se zvýšenými riziky pro plod, matku ani pro dlouhodobou funkci štěpu ledviny.

Výše popsaný příběh je jen dalším důkazem všeobecně uznávaného faktu, že nejlepší volbou v léčbě chronického renálního selhání je transplantace ledviny, která v tomto případě u pětiletého děvčátka se selháním funkce ledvin pomohla fyziologickému růstu, vývoji a možnosti v dospělosti úspěšně otěhotnět a donosit zdravé dítě.

Literatura

- Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. J Obstet Gynaecol Res 2003;29:227–233.
Horčíková M, Reneltová I, Šimová M, Jirka J, Lácha J, Lánská V, Budínská B, Dvořák M: Těhotenství po transplantaci ledviny. Vnitřní Lék 1999;45:224–227.
Rudolph JE, Schweizer RT, Bartus SA. Pregnancy in renal transplant recipients – a review. Transplantation 1979;27:26–29.
Watnick S, Rueda J. Reproduction and contraception after kidney transplantation. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20:308–312.
Watnick S. Pregnancy and contraceptive counseling of women with chronic kidney disease and kidney transplants. Adv Chronic Kidney Dis 2007;14:126–131.

ČESKÁ NEFROLOGICKÁ SPOLEČNOST NADAČNÍ FOND JANA BRODA ČESKÁ ASOCIACE SESTER



zvou na

5. edukační sympozium na téma: Predialýza

12th Jan Brod Memorial Lecture

přednese prof. Raymond Vanholder, současný prezident ERA/EDTA.

**Kongresové centrum, Parkhotel Plzeň
24.–25. dubna 2013**

www.brodovydny2013.cz