

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 3 Číslo 4

Září 2005

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník
Medical Tribune CZ, s. r. o.

MEDICAL TRIBUNE GROUP

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítka, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová
Sulková, DrSc.,
Koordináční středisko transplantací
a 1. a 3. LF UK, Praha

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

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

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

Redakce:

Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2005

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238
ISSN: 1214-178X

OBSAH

- **Intrauterinní růstová retardace je spojena se zvýšeným rizikem progresivního onemocnění ledvin** 50
- **Fokálně segmentální glomeruloskleróza může být (překvapivě) také důsledkem mutace iontového kanálu** 51
- **Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin** 52
- **Vývoj glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF α** 54
- **Predialyzační vzdělávací program při volbě metody nábrady funkce ledvin** 56
- **ANCA negativní pauciimunitní renální vaskulitidy** 58
- **Kalcifikace cév při chronickém onemocnění ledvin stadia 5: jaká je role cirkulujících inhibitorů?** 60
- **Bezpečnost ambulantních protokolárních biopsií transplantované ledviny** 62
- **Nové možnosti léčby BK nefropatie transplantované ledviny** 63



www.nefrol.cz

Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



Intrauterinní růstová retardace je spojena se zvýšeným rizikem progresivního onemocnění ledvin

Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJJ, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1733–1741.

V komentované studii vyšetřili holanští autoři v letech 2002–2003 všechny žijící devatenáctileté osoby, které byly vedeny v kohortě POPS (Project on Prematures and Small for Gestational Age Infants). Tato kohorta byla vytvořena v roce 1983 a zahrnovala 94 % živě narozených dětí (celkem 1 332) v Holandsku, kteří se narodili před 32. týdnem gravidity a/nebo s porodní vahou nižší než 1 500 g. Komentované studie se zúčastnilo jen 422 z 676 pozvaných osob (46,7 % mužů). U sledovaných osob byly vyšetřeny ionty (Na, K), urea a kreatinin v séru a albumin a kreatinin ve vzorcích ranní moči. Glomerulární filtrace byla kalkulována dle Cockcrofta a Gaulta a dle zjednodušené rovnice MDRD. Albuminurie byla vyjádřena jako poměr albumin/kreatinin. Průměrné trvání gravidity v době porodu bylo 29,7 týdne a průměrná porodní váha byla 1 317 g.

Průměrná koncentrace kreatininu v séru byla 81 $\mu\text{mol/l}$ a všichni vyšetření měli kreatinin v normě (51–115 $\mu\text{mol/l}$). Sérová koncentrace kreatininu ale negativně korelovala s porodní vahou (u mužů i u žen). Průměrná glomerulární filtrace kalkulovaná dle Cockcrofta a Gaulta byla 107 ml/min (rozmezí 76,7–210,7 ml/min, významně vyšší u mužů než u žen). Glomerulární filtrace kalkulovaná dle Cockcrofta a Gaulta i dle zjednodušené rovnice MDRD korelovala pozitivně s porodní vahou, tj. pacienti s nízkou porodní vahou měli nižší kalkulovanou glomerulární filtraci. Vzestup porodní váhy o 100 g byl spojen se vzestupem kalkulované glomerulární filtrace o 1,12 ml/min.

Mikroalbuminurii (poměr albumin/kreatinin > 2,2 mg/mmol) mělo 2,7 % pacientů. Prevalence mikroalbuminurie byla 2,4krát vyšší u osob s porodní vahou nízkou vzhledem ke gestačnímu věku ve srovnání s osobami s porodní vahou přiměřenou gestačnímu věku. Autoři ale v této studii neprokázali souvislost albuminurie s gestačním věkem.

Mladí dospělí předčasně narození před 32. týdnem gravidity tedy měli při nižší porodní váze (nezávisle na své současné hmotnosti) nižší glomerulární filtraci a vyšší albuminurii a vyšší sérovou koncentraci kreatininu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie holandských autorů naznačuje, že u předčasně narozených dětí může být ve vztahu k jejich porodní váze (přiměřené ke gestačnímu věku) zvýšené riziko mikroalbuminurie a snížená glomerulární filtrace. Předpoklad, že tito pacienti mohou být v dalším průběhu života obroženi zvýšeným rizikem vývoje progresivního onemocnění ledvin s vývojem terminálního selhání ledvin bude nutno ale ještě ověřit dalším dlouhodobým sledováním této kohorty.

Děti s nitroděložní růstovou retardací mají při narození menší velikost ledvin a snížený počet nefronů (Hoy et al., 2003). U potkanů, jejichž matky dostávaly v graviditě nízkoproteinovou dietu, je počet glomerulů snížen téměř o 30 % a již ve druhém týdnu po narození se vyvíjí hypertenze. Důsledkem sníženého počtu nefronů může být hyperfiltrace v reziduálních nefronech s rozvojem glomerulární hypertenze a glomerulosklerózy. Dle některých studií může být u lidí nízká porodní váha spojena se zvýšeným rizikem vývoje terminálního selhání ledvin v průběhu dalšího života (Lackland et al., 2000). Vzhledem k tomu, že nefrogenese je ukončena až v 36. týdnu gravidity, může být předčasné ukončení těhotenství (spolu s nitroděložní růstovou retardací) dalším faktorem, který může přispívat ke zvýšenému riziku onemocnění ledvin v dospělosti.

Vztah mezi nízkou porodní vahou a rizikem vývoje terminálního selhání ledvin byl pozorován kromě experimentálních studií i v několika studiích u lidí. V provincii Saskatchewan v Kanadě měly ženy s terminálním selháním ledvin třikrát větší pravděpodobnost nízké porodní váhy než ženy bez terminálního selhání ledvin (Dyck et al., 2003). Zvýšené riziko časného vývoje chronického selhání ledvin u pacientů s nízkou porodní vahou bylo popsáno i ve studii z jihovýchodu USA (Lackland et al., 2000). U australských domorodců měly osoby s nejnižší porodní vahou nejmenší velikost ledvin (měřenou sonograficky). Osoby s nejmenší velikostí ledvin měly nejvyšší krevní tlak a častější výskyt mikroalbuminurie (Singh et al., 2004).

Vztah mezi nízkou porodní vahou a nitroděložní růstovou retardací byl tedy popsán v různých populacích. Je zřejmé, že nitroděložní růst plodu, vývoj ledvin a jejich velikost souvisí s výživou matky (pravděpodobně zejména dostatečným příjmem bílkovin) v graviditě. Podvýživa by tak v rozvojových zemích mohla být důležitým faktorem zvýšeného výskytu nemoci ledvin a chronické renální insuficience a lepší prenatální péče by mohla být v těchto zemích prevencí pozdějšího vývoje nemoci ledvin. Je pravděpodobné, že nízká porodní váha a nitroděložní růstová retardace spojená se sníženým počtem nefronů může nejen zvyšovat riziko chronického onemocnění ledvin v běžné populaci, ale také akcelarovat progresi renálního onemocnění u diabetiků a hypertoniků.

Journal of the
**American
Society of
Nephrology**



Ve vyspělých zemích by se mohl výskyt chronického onemocnění ledvin zvyšovat v souvislosti se zlepšující se gynekologicko-porodnickou péčí a častějším přežíváním nezralých a hypotrofičkových novorozenců. U předčasně narozených novorozenců s nízkou porodní vahou by pravděpodobně měla být jako u rizikové skupiny pravidelně kontrolována albuminurie a kalkulována glomerulární filtrace. Pro širší doporučení však budou nutné ještě další studie.

Literatura

Dyck R, Klomp H, Tan L, et al. An association of maternal age and birth weight with end-stage renal disease in Saskatchewan. Sub-analysis of registered Indians and those with diabetes. *Am J Nephrol* 2003;23:395–402.

Hoy WE, Douglas-Denton R, Hughson M, et al. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int* 2003(Suppl 63):S31–S37.

Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000;160: 1472–1476.

Singh GR, Hoy WE. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis* 2004;43:254–259.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza může být (překvapivě) také důsledkem mutace iontového kanálu

Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005;308:1801–1804.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza je progresivní onemocnění glomerulů se zvláště vysokým výskytem u Afroameričanů, které končí zhruba u 50 % pacientů do deseti let od diagnózy vývojem terminálního selhání ledvin. Jde zřejmě o klinickopatologický syndrom vyvolaný různými etiologickými příčinami (lymfocyty produkovaný faktor zvyšující permeabilitu glomerulů?, viry, toxické látky, léky). Nejasná a nejednotná etiologie je zřejmě hlavní příčinou neuspokojivých terapeutických výsledků. V posledních letech byly u familiárně vázaných případů nefrotického syndromu a fokálně segmentální glomerulosklerózy popsány mutace několika podocytních proteinů (nfrinu, podocinu a α -aktininu 4).

V komentované práci autoři identifikovali genetickou příčinu familiární formy fokálně segmentální glomerulosklerózy u rozsáhlé novozélandské rodiny britského původu. U postižených osob v této rodině se vyvinula nefrotická proteinurie ve 3. až 4. dekádě jejich života a u zhruba 60 % z nich došlo k vývoji terminálního selhání ledvin do deseti let od diagnózy. Předchozí analýza ukázala, že onemocnění je v této

rodině vázáno na dlouhé raménko 11. chromosomu (11q) (Winn et al., 1999). Poté, co se podařilo zúžit inkriminovanou oblast na 2,1 cM, provedli autoři přímým sekvenováním systematickou analýzu všech známých, nových a předpovězených genů v této oblasti. Po vyšetření 42 jiných kandidátních genů byl nakonec jako pravděpodobný kandidát vytipován gen pro iontový kanál TRPC6 (transient receptor potential cation channel 6). Postupně bylo sekvenováno všech jeho 13 exonů a byla identifikována mutace ve 2. exonu, která vede k záměně prolinu za glutamin v pozici 112 tohoto proteinu. Tato varianta byla přítomna u všech 20 postižených osob a současně nebyla nalezena v žádné publikované databázi polymorfismů ani u kontrolních osob s renálním onemocněním. Autoři poté ukázali pomocí imunofluorescence a hybridizace *in situ*, že TRPC6 je přítomen v glomerulech a tubulech. Transfekce lidských embryonálních buněk mutantním TRPC6 proteinem ukázala zvýšenou aktivitu mutovaného iontového kanálu (zřejmě v důsledku jeho zvýšené inserce do buněčné membrány) spojenou se zvýšením intracelulárního kalcia, např. po stimulaci angiotensinem II.



KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Po objevu nfrinu (jebož mutace je příčinou kongenitálního nefrotického syndromu finského typu) jako základní molekuly tvořící přepážku mezi výběžky podocytní (slit diaphragm), která je rozhodujícím místem bránicím průniku krevních bílkovin do glomerulárního filtrátu (Kestila et al., 1998), byla zaměřena intenzivní pozornost na další podocytní proteiny, zejména ty, které zprostředkují vazbu nfrinu k aktinovému cytoskeletu (podocin, α -aktinin 4, CD2AP). Podocin a α -aktinin 4 byly identifikovány jako příčiny hereditárních forem fokálně segmentální glomerulosklerózy, mutace CD2AP mohou disponovat k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy u Afroameričanů, význam mutací CD2AP u Evropanů je t.č. nejistý. Na základě známých vazeb familiárního výskytu fokálně segmentální glomerulosklerózy i na jiné oblasti genomu se předpokládalo, že budou identifikovány další genetické příčiny fokálně segmentální glomerulosklerózy. Kandidátními geny byly zejména geny kódující podocytní proteiny, které hrají roli ve funkci „slit diaphragm“, cytoskeletu podocytní, vazbě podocytní ke glomerulární bazální membráně a event. udržování negativního náboje podocytní.

Objevení mutace iontového kanálu TRPC6 jako příčiny familiárně vázané fokálně segmentální glomerulosklerózy je proto určitým překvapením a ukazuje (nebo spíše potvrzuje), že naše dosavadní informace o biologii podocyti jsou nedostatečné. Rodina těchto iontových kanálů byla původně identifikována u banánové mušky *Drosophila* a poté bylo zjištěno, že se obdobné iontové kanály vyskytují i u savců. TRPC6 je iontově neselektivní kanál pro kationty, který zřejmě i v podocytech ovlivňuje zejména vstup kalcia do buňky (Vazquez et al., 2004).

Mechanismus, jakým aktivační mutace genu pro tento kanál vede k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy, je t.č. nejasný. Jednou z možností je apoptóza podocytů v důsledku zvýšeného intracelulárního obsahu kalcia. Není také jasné, proč dochází ke klinickým projevům tohoto geneticky podmíněného onemocnění až u osob středního věku. Je možné, že pro vznik onemocnění je potřebný ještě nějaký další, zatím neidentifikovaný faktor.

Význam objevu mutace TRPC6 jako příčiny hereditární fokálně segmentální glomerulosklerózy není ani tak v genetické diagnostice tohoto onemocnění, ale spíše v možném lepším pochopení funkce podocytů, jejich aktivace a odpovědi na exogenní podněty, včetně angiotensinu II. Vzhledem k tomu, že alespoň u tohoto typu mutace může angiotensin II přímým působením na své receptory na podocytech kanál TRPC6 dále aktivovat a akcelarovat tím apoptózu podocytů, může podávání antagonistů angiotensinu zpomalit progresi tohoto onemocnění přímým působením na podocyty (aniž by muselo dojít k ovlivnění glomerulární hypertenze). Lepší pochopení významu role TRPC6 v aktivaci podocytů by mohlo umožnit přípravu inhibitorů tohoto kanálu jako potenciálně účinných léků tohoto zatím jen obtížně léčitelného onemocnění.

Literatura

Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349–354.

Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–582.

Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, et al. The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta* 2004;1742:21–36.

Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999;58:113–120.

Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin

Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134–2140.

Metabolický syndrom (syndrom inzulinové rezistence) je charakterizován kombinací abdominální obezity, dyslipidémie, hypertenze a hyperglykémie. Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko vývoje diabetu a kardiovaskulárního onemocnění a také zvýšenou kardiovaskulární i celkovou mortalitu.

Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) bylo sledováno cca 15 000 pacientů vstupního věku 45–64 let prospektivně devět let. Z původní studie ARIC bylo vyřazeno 614 pacientů, kteří měli již při vstupu sníženou kalkulovanou glomerulární filtraci, 1 745 pacientů, u nichž byl vstupně zjištěn diabetes mellitus, 224 pacientů, u kterých chyběla potřebná data o jednotlivých příznacích metabolického syndromu, a 3 202 pacientů, u nichž nebyla k dispozici sérová koncentrace kreatininu na konci devítiletého sledování. Byla tak vytvořena kohorta 10 096 nediabetických pacientů se vstupně normální renální funkcí (kalkulovaná glomerulární filtrace ≥ 60 ml/min/1,73 m² dle vzorce ze studie MDRD), u které bylo možno zhodnotit vývoj kalkulované glomerulární filtrace během devítiletého sledování a vztah změn renální funkce k přítomnosti metabolického syndromu a jeho jednotlivých příznaků.

Metabolický syndrom byl definován dle doporučení NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001) jako přítomnost alespoň tří z následujících pěti abnormalit: obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen, sérová koncentrace triglyceridů $> 1,69$ mmol/l, koncentrace HDL cholesterolu $< 1,04$ mmol/l u mužů a $< 1,29$ mmol u žen, krevní tlak $> 130/85$ mm Hg a glykémie $> 6,1$ mmol/l.

Průměrný věk sledovaných osob byl 53,7 let, 44 % bylo mužů, 20 % bylo Afroameričanů. Kritéria metabolického syndromu při vstupu do studie splnilo 21 % osob ve sledované kohortě. Pacienti s metabolickým syndromem měli vstupně statisticky významně nižší kalkulovanou glomerulární filtraci, ale rozdíl byl minimální (93,2 vs. 91,9 ml/min). Jednotlivé komponenty metabolického syndromu byly zastoupeny rozdílně u mužů a u žen. Ženy byly častěji obézní, muži měli častěji dyslipidémii a hyperglykémii. Afroameričané měli častěji hypertenzi, hyperglykémii a obezitu, zatímco bílí Američané měli častěji dyslipidémii.

Po devíti letech sledování se vyvinulo chronické onemocnění ledvin (definované jako kalkulovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m²) u 691 (7 %) sledovaných osob, z toho u 10 % s metabolickým syn-



dromem a jen u 4 % pacientů, kteří metabolický syndrom neměli. U osob s metabolickým syndromem bylo riziko vývoje chronického onemocnění ledvin o 69 % vyšší než u osob bez metabolického syndromu. Riziko bylo srovnatelné u mužů a u žen a bylo mírně vyšší u osob starších než 60 let. Po korekci na řadu dalších faktorů (např. demografické faktory, BMI, srdeční onemocnění, faktory životního stylu) bylo riziko vývoje onemocnění ledvin u osob s metabolickým syndromem stále o 43 % vyšší než u osob bez metabolického syndromu. Srovnatelné riziko bylo přítomno u hypertenzních i normotenzních nemocných.

Riziko vývoje chronického onemocnění ledvin stouvalo s počtem příznaků metabolického syndromu a bylo ve srovnání s osobami bez známek metabolického syndromu statisticky významně vyšší pro dva (o 53 %), tři (o 75 %), čtyři (o 84 %) a pět (o 145 %) příznaků. Riziko chronického onemocnění ledvin zvyšovala také přítomnost každé z abnormalit definujících metabolický syndrom samostatně s výjimkou zvýšené glykémie nalačno. Osoby v nejvyšším kvintilu inzulinové rezistence ale měly také riziko chronického onemocnění ledvin významně zvýšeno. Riziko vývoje chronického onemocnění ledvin zůstalo významné i po korekci na diabetes a hypertenzi (o 24 %).

Metabolický syndrom je tak na hypertenzi nezávislým prediktorem vývoje chronického onemocnění ledvin i u pacientů, kteří nevyvinou diabetes.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podle epidemiologické studie NHANES je prevalence metabolického syndromu v USA 23,7 % (Ford et al., 2002) a výrazně stoupá s věkem. Zatímco metabolický syndrom se vyskytoval pouze u 6,7 % účastníků této studie ve věkovém rozmezí 20–29 let, ve věkové skupině 60–69 let, resp. ≥ 70 let, byla prevalence metabolického syndromu 43,6 %, resp. 42 %, s vyšším výskytem u Američanů afrického a mexického původu (v těchto skupinách s výraznou převahou žen). Po vyřazení pacientů s diabetem zůstávala prevalence metabolického syndromu dle studie NHANES stále vysoká, cca 19 %, diabetici představují tedy mezi pacienty s metabolickým syndromem jen asi 20% menšinu.

Prevalence chronického onemocnění ledvin s kalkulovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m² je v USA na základě téže studie NHANES 4,7 % (Coresh et al., 2003), opět s výrazným vzestupem se zvyšujícím se věkem. Stejně definované chronické onemocnění ledvin se vyskytovalo jen u 0,5 % osob ve věkové kategorii 20–39 let, ale u 6,2 %, resp. dokonce 23,1 % osob ve věkové kategorii 60–69, resp. více než 70 let, s vyšším zastoupením u bílých Američanů než u Američanů afrického či mexického původu.

Asociace mezi metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin byla zjištěna již v předchozích průřezových studiích (Chen et al., 2004), tyto studie však nemohly zodpovědět otázku, zda může metabolický syndrom přispívat k vývoji chronického onemocnění ledvin. Metabolický syndrom zvyšuje riziko vývoje diabetu a mikroalbuminurie, starší studie nezohlednily možný vliv diabetu a diabetického onemocnění ledvin na vývoj chronického onemocnění ledvin u pacientů s metabolickým syndromem. Komentovaná studie je první rozsáhlou dlouhodobou prospektivní studií běžné populace, která se zabývala jak možným etiologickým vztahem mezi metabolickým syndromem a vývojem chronického onemocnění ledvin, tak podílem dalších (zprostředkujících) faktorů (diabetu a hypertenze) na jeho vývoji. Komentovaná studie je první velkou prospektivní studií, která sledovala vliv metabolického syndromu na vývoj chronického onemocnění ledvin. Nejvýznamnějším nedostatkem této studie je ale nepochybně to, že u sledovaných osob nebyla vyšetřována proteinurie, která může být časnou známkou chronického onemocnění ledvin u osob s ještě normální glomerulární filtrací a může také přispívat k progresi chronického onemocnění ledvin.

Zatímco mechanismy vedoucí k diabetickému a hypertenznímu poškození ledvin jsou poměrně dobře popsány, další mechanismy, které mohou hrát roli u metabolického syndromu, jsou méně jasné. V úvahu připadá např. hypertrofie glomerulů a fokálně segmentální glomeruloskleróza jako důsledek obezity, event. poškození glomerulární cirkulace v souvislosti s dyslipidemií. Významnou roli mohou hrát také závažné změny spojené s inzulinovou rezistencí (Sedor a Schelling, 2005).

Průkaz zvýšeného rizika vývoje chronického onemocnění ledvin i u nediabetických (a normotenzních) pacientů s metabolickým syndromem tak definuje vedle diabetu a hypertenze další skupinu nemocných se zvýšeným renálním rizikem. Vzhledem k vysokému počtu osob s metabolickým syndromem v běžné populaci bude do budoucna třeba pokusit se v rámci metabolického syndromu blíže definovat skupiny se zvláště vysokým rizikem vývoje chronického onemocnění ledvin. Tito nemocní by měli být z hlediska renálních funkcí dispenzarizováni a měla by u nich být zavedena opatření ke snížení rizika vývoje chronického onemocnění ledvin (např. nižší cílové hodnoty krevního tlaku, event. i sérových lipidů, přísná metabolická kontrola, intenzivní snaha o redukci váhy apod.). Efektivnost takových opatření z hlediska redukce renálního rizika by měla být ověřena prospektivními randomizovanými studiemi.

Literatura

Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003;41:1–12. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356–359.

Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 2004;140:167–174.

Sedor JR, Schelling JR. Association of metabolic syndrome in nondiabetic patients with increased risk for chronic kidney disease: the fat lady sings. J Am Soc Nephrol 2005;16:1880–1882.

Vývoj glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF α

Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1400–1406.

Tématem sdělení je problematika nově vzniklé glomerulonefritidy (GN) u nemocných s revmatoidní artritidou (RA) léčených přípravky zaměřenými proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (anti-TNF α).

Úvod: TNF α je nejdůležitější prozánětlivý cytokin u mnoha chronických zánětlivých chorob, včetně revmatoidní artritidy, juvenilní RA, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby. Léčba anti-TNF α užívaná při terapii RA a dalších revmatických chorob zahrnuje solubilní receptor TNF α – etanercept (Enbrel), dále chimerickou monoklonální anti-TNF α protilátku IgG1 – infliximab (Remicade) a plně humanizovanou monoklonální protilátku proti TNF α (Humira). Tyto látky jsou obvykle dobře tolerovány, přičemž nejčastějšími nežádoucími účinky bývají cefalea, reakce v místě vpichu a průjem. Závažnější nežádoucí účinky – těžší infekce, srdeční selhání či neurologické či hematologické poruchy – jsou vzácné (Khanna, 2004). U nezanedbatelného počtu pacientů, léčených látkami anti-TNF α , dochází ke vzniku auto-protilátek, včetně antinukleárních protilátek (ANA), protilátek proti dvojšroubovici DNA (anti-dsDNA), antikardiolipinových protilátek (ACLA), což naznačuje, že TNF α hraje určitou roli v přirozené imunitní regulaci. Bylo rovněž popsáno několik případů vzniku lupus-like syndromu, bez neurologického či ledvinného postižení. V minulosti byl popsán vznik glomerulonefritidy verifikované renální biopsií u čtyř nemocných léčených látkami anti-TNF α (nálezy: jedenkrát rychle progredující GN s ANCA pozitivitou, jedenkrát membranózní GN, dvakrát IgA nefropatie). Cílem sdělení bylo popsat dalších pět případů, jejichž vznik byl pozorován v časové vazbě na léčbu látkami anti-TNF α .

Metody: Při analýze 7 656 nativních renálních biopsií na oddělení patologické anatomie Kolumbijské univerzity zpracovaných v letech 2000–2004 byly nalezeny čtyři případy nemocných s revmatoidní ar-

tritidou a jeden případ nemocné s juvenilní RA, u nichž se vyvinula glomerulonefritida v období, kdy byli tito nemocní léčeni látkami anti-TNF α .

Výsledky: Základní demografické, klinické a histologické nálezy jsou uvedeny v tab. 1. U všech nemocných přesahovala délka trvání revmatického onemocnění deset let (10–30 let). Léčba anti-TNF α látkami trvala řádově měsíce (3–30). Kromě léčby anti-TNF α byli všichni nemocní léčeni dalšími protizánětlivými léky (kortikosteroidy, methotrexatem, nesteroidními antirevmatiky, penicilaminem, mykofenolátem mofetilem, cyklofosfamidem, azathioprinem, leflunamidem či zlatem). Systémové projevy léčby anti-TNF α nebyly u většiny nemocných pozorovány; u nemocného č. 3 se v průběhu léčby objevila alopecie, rash a plicní infiltráty a u nemocného č. 5 senzorická neuropatie. U všech nemocných došlo ke zhoršení renálních funkcí různého stupně, které se projevilo vzestupem sérové koncentrace kreatininu, a také ke vzniku proteinurie či jejímu zvýraznění proti předchozímu období. S výjimkou pacienta č. 4 se u všech nemocných objevila pozitivita jedné či více autoprotilátek. Histologické nálezy svědčily u dvou nemocných pro proliferativní formy lupoidní nefritidy (pacienti č. 1, 2), u dalších dvou pro typickou pauciimunní srpkovitou nekrotizující glomerulonefritidu (u nemocných č. 3, 4; v případě nemocné č. 4 v kombinaci s amyloidózou) a v jednom případě (nemocný č. 5) pro membranózní GN s vaskulitickými rysy. S výhradou nemocného č. 3 byla u všech nemocných přerušena léčba anti-TNF α . U všech nemocných byla zahájena imunosupresivní léčba. V několikaměsíčním rozmezí od provedení renální biopsie a zahájení imunosupresivní léčby došlo ke zlepšení renálních parametrů (proteinurie, sérové koncentrace kreatininu) u nemocných č. 1, 2, 3 a 5; další akcentace proteinurie (8,5 g/24 h) byla patrna u nemocné č. 4. Nemocný č. 3 vyvinul projevy systémové vaskulitidy a zemřel devět měsíců po biopsii.

Diskuse: U nemocných s revmatoidní artritidou se glomerulonefritida vyvíjí nejčastěji jako součást sekundární amyloidózy, jako komplikace lékové terapie (membranózní GN při léčbě zlatem, penicilaminem, NSA, minimální změny glomerulů při léčbě NSA, p-ANCA pozitivní GN při léčbě PNA), případně se u menší části nemocných, u nichž se jedná o překryv revmatoidní artritidy a SLE vyvíjí lupoidní nefritida (D'Agati, 1998). Pro etiologickou roli látek anti-TNF α při vývoji glomerulonefritidy svědčí především časová vazba mezi uvedenou léčbou a vznikem GN a sérologických abnormit a dále zlepšení či vymizení GN v případě ukončení léčby anti-TNF α a zahájení imunosupresivní léčby. Lze předpokládat, že na vzniku GN se uplatňuje ne zcela jasným mechanismem porucha regulace imunitního systému, způsobená útlumem TNF α . Z praktického hlediska by tyto nálezy měly vést k pečlivé monitoraci nemocných léčených anti-TNF α látkami s ohledem na včasný záchyt možných projevů nově vzniklé glomerulonefritidy.

Tab. 1 Základní demografické, klinické a histologické nálezy u nemocných, u nichž se vyvinula glomerulonefritida po léčbě anti-TNF α

Údaj	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5
Věk/pohlaví	30/žena	52/žena	55/muž	64/žena	53/žena
Látka anti-TNF α (měsíce)	Etanercept (30)	Adalimumab (3)	Etanercept (4)	Infliximab (10)	Etanercept (6)
Současná léčba (v době léčby anti-TNF α)	CS, MTX	CS, NSA, MTX, MMF		CS, NSA	CFA, MTX
Předchozí léčba	Leflunamid, Aza	Infliximab, PNA, Au	MTX	Etanercept, Au, PNA, MTX	Au
Sérová koncentrace kreatininu při vstupu (mg/dl)	4 (0,7)	3,7 (1,1)	3 („normální“)	1,0 (0,7)	0,7 (0,7)
Proteinurie g/24 h (vstupné)	7 (?)	3,8 (neg.)	1 (neg.)	1,8 (neg.)	7,9 (neg.)
Pozitivní imunologické nálezy	ANA, anti-dsDNA, ACLA, pokles C3, C4	ANA, anti-dsDNA, atypická ANCA, pokles C3, C4	p-ANCA		ANA, SSA/SSB
Léčba	KS, MMF	KS	CFA	KS, CFA	KS, cyklosporin
Nález při renální biopsii	Lupoidní nefritida (class IV)	Lupoidní nefritida (class III)	Pauciimunní srpkovitá GN	Pauciimunní srpkovitá GN; AA amyloid	Membranózní GN + renální vaskulitida

ACLA – antikardiolipinové protilátka; ANA – antinukleární protilátka; ANCA – antineutrofilní cytoplazmatická protilátka; Au – zlato; Aza – azatrioprin; CFA – cyklofosfamid; CS – cyklosporin; dsDNA – protilátka proti dvojitřetřetici DNA; KS – kortikosteroid; MMF – mykofenolát mofetil; MTX – methotrexat; NSA – nesteroidní protizánětlivá látka; PNA – penicilamin; SSA/SSB – anti-Rho/anti-La protilátka

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná práce upozorňuje na výskyt ledvinného, imunitně podmíněného poškození typu glomerulonefritidy jakožto projevu možné komplikace terapie anti-TNF α u nemocných s revmatoidní artritidou. Účinnost látek působících proti TNF α je u revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění v současnosti již dobře dokumentována a je prověřen i jejich příznivý bezpečnostní profil. Proto si vydobily výsadní místo v rámci celé skupiny léčiv nazývaných DMARD (z angl. disease modifying antirheumatic drugs). U některých nemocných s RA, u nichž byla zahájena léčba anti-TNF α , byl pozorován nejen vývoj autoprotilátek, ale také klinických projevů (např. kožní leukocytoklastické vaskulitidy, nodulárního poškození při RA). S jistotou nelze rozhodnout, zda uvedená klinická pozorování byla projevem přirozeného průběhu onemocnění či podmíněna účinkem právě probíhající anti-TNF α léčby. Obdobný stupeň nejistoty skýtá úvaha o původu/příčině glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF α – neboť GN typu lupoidní nefritidy, pauciimunní srpkovitá GN či membranózní GN bývají rovněž diagnostikovány u řady nemocných s RA, kteří nejsou léčeni anti-TNF α . Časová vazba na právě probíhající léčbu anti-TNF α a poměrně rychlý ústup renálního

poškození v případě ukončení této léčby jsou hlavními důkazy ve prospěch kauzální souvislosti obou dějů. Pokud bychom tuto vazbu připustili, pak by bylo třeba uvažovat o možných mechanismech, jimiž se léčba anti-TNF α na vzniku glomerulonefritidy uplatňuje. Důležitou okolností je, že ledvinné poškození typu GN bylo pozorováno při léčbě různými látkami anti-TNF α . Jako jeden možný mechanismus byla uvedena představa, že navázání infliximabu na TNF α na plazmatických membránách imunitních buněk může vyvolat apoptózu s uvolněním imunogenních nukleosomálních antigenů, které mohou vést k tvorbě anti-dsDNA (Charles, 2000). Jiný koncept předpokládá, že v důsledku snížených koncentrací C-reaktivního proteinu (působením látek anti-TNF α) nedochází k dostatečné očistě organismu od apoptotických buněk, a vytváří se tak zvýšená imunogenní zátěž (Ehrenstein, 2004). Nálezy nasvědčující tomu, že terapie anti-TNF α může vést ke vzniku autoimunitního procesu, jsou však současně v určitém protikladu k opačným pozorováním, svědčícím pro to, že léčbou anti-TNF α lze u myšího modelu potlačit projevy systémového lupusu (SLE). Rovněž klinické zkušenosti u nemocných se SLE ukazují, že koncentrace TNF α a solubilních receptorů pro TNF α korelují se závažností choroby a také s tím, že po léčbě infliximabem dochází k jejich poklesu (Aringer, 2004). Závěrem lze uvedená pozorování a úvahy shrnout v tom smyslu, že je možné předpokládat, že u predisponovaných jedinců mohou v důsledku léčby anti-TNF α vzniknout projevy autoimunitního poškození, projevující se také specifickými formami glomerulonefritidy.



Literatura

Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3161–3169.

D'Agati VD. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, et al. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998:541–624.

Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med* 2004;200:277–285.

Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383–2390.

Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004;27:307–324.

Predialyzační vzdělávací program při volbě metody náhrady funkce ledvin

Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a Pre-Dialysis Education Programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1842–1847.

Obsahem článku belgických autorů bylo hodnocení účinnosti predialyzačního vzdělávacího programu (Pre-Dialysis Education Programme – PDEP) na volbu metody náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy – RRT) u nemocných s chronickým selháním ledvin na univerzitním nefrologickém pracovišti v Louvain. Cílem tohoto programu je umožnit, aby si nemocný zvolil léčebnou metodu RRT na podkladě poskytnutých objektivních údajů o onemocnění ledvin a jeho léčbě.

Metody: Retrospektivně byla analyzována volba léčebné metody u nemocných, u nichž byla zahájena RRT v období 1994–2000. Jako léčebné metody byly nabízeny: 1) transplantace ledviny ze živého a mrtvého dárce (nemocný byl zařazen do čekací listiny k transplantaci v rámci Eurotransplantu v případě, že clearance kreatininu poklesla pod 15 ml/min); 2) peritoneální dialýza (kontinuální – CAPD či přístrojová – APD); 3) nemocniční hemodialýza nebo samoobslužná hemodialýza v satelitním středisku; 4) domácí hemodialýza (s partnerem či bez partnera, případně se sestrou).

Nefrolog pečující o pacienta poskytuje v ambulantním prostředí nemocnému ve 4. stadiu chronického onemocnění ledvin dle DOQI (20–25 ml/min) informaci o principu léčby PD a HD a vyhodnotí přítomné komorbiditu (Levin, 2003). Při absolutní kontraindikaci peritoneální dialýzy (přítomnost enterostomie, obrovské polycystické ledviny, postižení břicha či břišní stěny, morbidní obezita) je pacientovi nabídnuta mož-

nost volby mezi modalitami hemodialyzační léčby. Pokud se nemocný nezdá být vhodný pro jakýkoli druh samoobslužné léčby, je nemocnému poskytnuta velmi stručná informace o různých metodách léčby náhrady funkce ledvin a odeslán do spádového hemodialyzačního střediska. Ostatní nemocní procházejí programem PDEP, který zajišťují dialyzační sestry, pracující na samoobslužných provozech HD a PD. Nemocným a jejich rodinám je zprostředkována individuální konzultace, promítnuty videoprogramy (o HD, CAPD, APD) a věnována brožura o uvedených metodách. Nemocnému je nabídnuta možnost promluvit si s pacientem, léčeným jednou z uvedených metod RRT a také navštívit nemocniční a satelitní středisko. Program je doplněn konzultací pacienta se sociálním pracovníkem a dietním pracovníkem. V závěrečné fázi PDEP proběhne pohovor pacienta s nefrologem, při které obvykle padne konečné rozhodnutí o zvolené metodě léčby.

Výsledky: Během hodnoceného období byla nahrazena funkce ledvin zahájena u 242 nemocných, přitom PDEP prošlo 185 z nich (76 %). Pacienti, kteří prošli PDEP, byli mladší ($52,8 \pm 17,6$ let) než nemocní, kteří PDEP neprošli ($66,6 \pm 13,6$ let; $p < 0,001$). Rozhodnutí o tom, že nemocní (celkem 57, tj. 24 %) nebyli zařazeni do PDEP, bylo učiněno obvykle na podkladě odborného posouzení lékaře (psychosociální důvody, medicínské důvody). Tito nemocní byli odesláni k zahájení hemodialýzy na střediskové (nemocniční) centrum HD. Ze **185** nemocných, kteří absolvovali PDEP, volilo následující léčebné modality: 1) pre-emptivní transplantaci (tj. před zahájením dialyzační léčby) **8 (4 %)**; 2) peritoneální dialýzu **55 (31 %)**; 3) hemodialýzu v satelitním středisku **30 (16 %)**; 4) domácí hemodialýzu **17 (9 %)**; 5) střediskovou (nemocniční) hemodialýzu **75 (40 %)**.

Z hlediska *vztahu mezi základní diagnózou a volbou léčebné modality* a dále *vztahu mezi věkem a druhem léčebné modality* lze rámcově uvést následující: (a) nemocní s glomerulárními chorobami, intersticiální nefritidou a polycystickou chorobou ledvin volili různé druhy „samoobslužné“ dialyzační léčby častěji než nemocní se základní diagnózou nefrosklerózy, diabetu aj.; (b) počet nemocných, kteří volili „samoobslužné“ modality dialyzační léčby, klesal s věkem. Po dvou letech došlo u 102 nemocných, kteří zvolili samoobslužný typ dialyzační léčby, k následujícím změnám: většina (43,2 %) podstoupila transplantaci ledviny, další podstatná část (38,2 %) byla

Nephrology Dialysis Transplantation



ISSN 0931-0509

Official Publication of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association

nadále léčena stejným způsobem a pouze u 8 (8,8 %) nemocných došlo k jiné změně léčebné modalit.

Diskuse: Autoři zdůrazňují fakt, že 55 % osob, které prošly PDEP, volilo některou formu samoobslužné dialyzační léčby. Tento úspěch přičítají několika skutečnostem: včasné přípravě na RRT, dále pestrosti a komplexnosti různých modalit RRT a objektivnímu (neutrálnímu, nenásilnému) poskytování informací pacientům. Tím se podařilo nejen dosáhnout vysokého podílu osob, které zvolily samoobslužný typ RRT, ale také toho, že z dlouhodobějšího hlediska nemocní z velké části setrvali u zvolené metody léčby. Autoři dále věnovali krátký komentář problematice pozdního záchyty, tedy skupině nemocných, kteří z řady důvodů nejsou připraveni k náhradě funkce ledvin v optimálním předstihu; i u této skupiny nemocných se však podařilo (spíše překvapivě) dosáhnout volby samoobslužných typů RRT u poměrně vysokého počtu osob. Autoři také upozorňují na skutečnost, že výsledky analýzy nelze paušálně zobecňovat, a to především ze dvou důvodů – jednak z hlediska samotné charakteristiky souboru nemocných (např. poměrně nízký podíl nemocných s diabetem, relativně vysoká socioekonomická úroveň obyvatel regionu), a jednak z hlediska poněkud „nadstandardních“ možností poskytnutého výběru modalit RRT.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaný článek je zajímavý především tím, že nabízí určitou vizi toho, jak poskytnout nemocným s chronickým selháním ledvin co nejuhodnější metodu náhrady funkce ledvin, při současném dosažení optimálního podílu samoobslužné dialyzační léčby. V pojetí autorů článku se reálná svobodná volba metody RRT odvíjí od dvou předpokladů (které spolu souvisejí): z velmi široké a komplexní nabídky metod RRT a z objektivně (neutrálně) podaných informací o těchto metodách, poskytnutých v dostatečném rozsahu. Díky soubře těchto dvou faktorů se autorům a jejich spolupracovníkům podařilo dosáhnout pozoruhodných výsledků – a to především z hlediska volby vysokého podílu „samoobslužných“ typů dialyzačních modalit (tj. jiných než střediskové – nemocniční – HD). Retrospektivní charakter uvedené práce, ani další metodologické okolnosti neumožňují jednoznačnější závěr, avšak lze předpokládat, že do značné míry se na tomto úspěchu podílí komplexně koncipovaný a realizovaný PDEP, kterým prošla valná část nemocných analyzovaného souboru. PDEP se přitom skládá z prvků, které se nevyznačují žádnou mimořádnou zvláštností či originalitou: konzultace, videoprogram, brožury – to jsou „klasické“ zavedené informační zdroje, užívané v řadě zemí a na řadě pracovišť. Také poskytovatel těchto informací (tedy ti, kteří realizují PDEP) jsou především běžní zdravotničtí pracovníci nefrologické-

ho pracoviště (především lékaři nefrologové a dialyzační sestry). Spíše než samotná formální podoba poskytované informace budí respekt její komplexnost.

Zatímco nedostatek celkové kapacity metod náhrady funkce ledvin pro nemocné s chronickým selháním ledvin se zdá být ve většině vyspělých zemí již minulostí, je dnes předmětem diskusí a sporů rozvoj jednotlivých modalit RRT, včetně jejich alokace a hodnocení jejich ekonomické náročnosti – a to vše ve vztahu ke kvalitě poskytované léčebné péče. Celkem jednoznačně se dnes považuje za nejvyšší modalitu transplantace ledviny a obecně je snaha poskytnout tuto léčebnou modalitu co nejširšímu okruhu pacientů s chronickým selháním ledvin. Rozvrstvení jednotlivých druhů dialyzační léčby se velmi liší jak geograficky, tak především v závislosti na ekonomickém potenciálu a ekonomickém systému dané země či regionu. Významná část nefrologů se domnívá, že dialyzační metody, které umožňují nemocným aktivně se podílet na své léčbě, jsou v současné době nedostatečně využity a doceněny (Mendelssohn, 2001; Jassal, 2002). Velmi často skutečně tvořil a případně nadále tvoří nemocniční hemodialýzu nejen základní pilíř poskytované dialyzační léčby, ale také její jedinou variantu. To je jistě poněkud málo v porovnání s pestroumi možnostmi samoobslužné dialyzační léčby, které byly doposud vyvinuty. Naopak práce belgických autorů podporuje představu, kterou zastává část odborné komunity, že v případě svobodné volby léčebné modalit RRT by přibližně polovina nemocných volila některou formu samoobslužné RRT (Van Biesen, 1998; Prichard, 1996). O tom, že nemocní volí svou léčebnou modalitu uvážlivě, svědčí skutečnost, že většina z nemocných (pokud neprodělala transplantaci ledviny) zůstala v další fázi své metodě věrna.

Závěrem lze patrně vyjádřit určité uznání a vzít si inspiraci z modelu belgických autorů, poskytujících skutečně velmi diferencovanou léčebnou dialyzační péči, vycházející vstříc různorodým potřebám svých pacientů.

Literatura

Jassal SV, Krishna G, Mallick NP, Mendelssohn DC. Attitudes of British Isles nephrologists towards dialysis modality selection: a questionnaire study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:474–477.

Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1446–1451.

Mendelssohn DC, Mullaney SR, Jung B, Blake PG, Mehta RL. What do American nephrologists think about dialysis modality selection? *Am J Kidney Dis* 2001;37:22–29.

Prichard SS. Treatment modality selection in 150 consecutive patients starting ESRD therapy. *Perit Dial Int* 1996;16:69–72.

Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N. End-stage renal disease treatment: a European perspective. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:555–62.

ANCA negativní pauciimunitní renální vaskulitidy

Eisenberger U, Fakhouri F, Vanbille P, Beaufils H, Mahr A, Guillevin L, Lesavre P, Noel LH. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jul;20(7):1392-9.

V červencovém vydání časopisu *Nephrology Dialysis Transplantation* se francouzští autoři zabývali problematikou pauciimunitních ledvinových vaskulitid s negativitou protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (tzv. ANCA).

Úvod: Pauciimunitní srpkovitá nekrotizující glomerulonefritida (GN) je definována histologicky jako GN s fokální nekrózou a extrakapilární proliferací při absenci významnějších glomerulárních imunitních depozit. Tento typ glomerulonefritidy, který poměrně často odpovídá za akutní selhání ledvin, je způsoben vaskulitidou malých tepen a vzniká u systémových onemocnění, jakými jsou mikroskopická polyangiitida (MPA), Wegenerova granulomatóza (WG), vzácněji u syndromu Churga-Straussové či v rámci renálně limitované vaskulitidy (RLV) (Jennette, 1997). Asociace ANCA protilátek s Wegenerovou granulomatózou byla popsána v roce 1985 (van der Woude, 1985). Popis této vazby představoval významný krok k odlišení pauciimunitní srpkovité nekrotizující GN od dalších příčin rychle progredujících glomerulonefritid (RPGN), jakými jsou např. postinfekční GN, kryoglobulinemická GN, GN s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM), IgA nefropatie či lupoidní nefritida. Nepřímou imunofluorescencí (IIF) lze prokázat pozitivní protilátky p-ANCA (v případě protilátek proti myeloperoxidáze – MPO) či protilátky c-ANCA (v případě protilátek proti proteináze 3 – PR3) s vysokou citlivostí, přičemž je lze pozorovat u více než 70–90 % neléčených nemocných s aktivní WG či MPA. Úzká vazba mezi těmito chorobami a ANCA protilátkami je silným argumentem svědčícím pro patogenetickou úlohu těchto protilátek při vývoji tohoto typu vaskulitid. U nezanedbatelného počtu pauciimunitních srpkovitých glomerulonefritid však ANCA protilátky chybějí. Doposud popsané soubory nemocných s pauciimunitní srpkovitou GN a negativními ANCA protilátkami byly velmi malé. Cílem práce bylo porovnat klinický průběh, histologické projevy a další vývoj u reprezentativního souboru nemocných s pauciimunitní srpkovitou GN a konzistentně nega-

tivními ANCA protilátkami se souborem nemocných s pauciimunitní srpkovitou GN a ANCA pozitivními protilátkami.

Pacienti a metody: V rámci této retrospektivní studie bylo ze souboru 625 nemocných, u nichž byla v letech 1990–2001 diagnostikována pauciimunitní GN, vybráno 20 nemocných s negativními ANCA protilátkami (při vyšetření IIF), zbylí nemocní tohoto souboru měli pozitivitu anti-PR3 (17 %) a anti-MPO (79 %). U všech nemocných byla provedena renální biopsie (RB) v době stanovení diagnózy. Vyšetření ANCA protilátek bylo provedeno nepřímou imunofluorescencí a metodou ELISA. Kromě běžných klinických údajů bylo u všech nemocných stanoveno tzv. BVAS skóre, odrážející aktivitu choroby. Při vyšetření RB byla kromě běžných vyšetřovacích postupů rovněž stanovena aktivita a chronicita choroby dle zavedeného standardizovaného protokolu.

Výsledky: Ledvinné postižení – U většiny nemocných byla hlavním typem postižení akutní selhání ledvin. Vstupní hodnota sérové koncentrace kreatininu byla v průměru 267 $\mu\text{mol/l}$, průměrná doba mezi iniciálními příznaky a renální biopsií byla dva měsíce. **Extra-renální postižení** – Nespecifické příznaky, jako únavu, noční pocení apod., byly přítomny u 17 z 20 nemocných. Z orgánového postižení byly nejčastěji pozorovány myalgie a artralgie (8/20), kožní vaskulitická postižení (10/20), postižení v oblasti nasofaryngu (4/20), postižení plicní (3/20) a neurologická (3/20). U většiny nemocných byly postiženy přinejmenším dva orgány. Medián BVAS skóre činil 18,5. **Diagnóza** – Mikroskopická polyangiitida byla stanovena u 17/20, Wegenerova granulomatóza u 2/20 a renálně limitovaná vaskulitida u 1/20 nemocných. **Imunologie** – IIF byla trvale negativní u všech 20 nemocných, ELISA testy (anti-MPO, anti-PR3), provedené u 11/20 nemocných, byly rovněž negativní. Dodatečně provedená vyšetření metodou capture-ELISA u všech 20 nemocných byla také negativní. Kryoglobulinémie byla prokázána u tří ze 16 vyšetřených nemocných, anti-nukleární protilátky rovněž u tří z 19 vyšetřených nemocných. Anti-GBM byly u pěti vyšetřených nemocných negativní. **Renální biopsie** – U 50 % postižených glomerulů byly přítomny srpky (obvykle celulární), u 21 % byly přítomny globálně sklerotické změny, 29 % glomerulů nebylo postiženo. U 28 % glomerulů se srpky byla přítomna fibrinoidní nekróza glomerulárního trsu, u dvou nemocných byly přítomny nekrotické změny bez srpků. Mírná infiltrace kapilárních klíčků (převážně polymorfonukleáry) byla přítomna u 75 % RB. U 95 % RB byly přítomny intersticiální infiltráty a u 80 % známky intersticiální fibrózy. U všech nemocných byla imunofluorescenčně prokázána absence významných imunitních depozit.

Léčba: Většina nemocných (16/20) byla primárně léčena podáním kortikosteroidů a perorálními či pulsními dávkami cyklofosfamidů v rámci standardního imunosupresivního protokolu. Čtyři z 20 nemocných



byli iniciálně léčeni kortikosteroidy. Léčba plazmaferézami byla ojedinělá.

Další vývoj onemocnění: Přežití bylo významně ovlivněno věkem nemocných. Sedm z 20 (35 %) nemocných zemřelo, ve všech případech do jednoho roku od stanovení diagnózy. Medián glomerulární filtrace v době poslední ambulantní kontroly byl 26 ml/min, pouze u jednoho nemocného progredovalo onemocnění do stadia chronického selhání ledvin. U 20 % pacientů došlo k relapsu onemocnění.

Diskuse: Autoři v diskusi zdůraznili fakt, že práci s obdobnou tematikou bylo dosud publikováno velmi málo, přičemž často v nich nebyla jednoznačně potvrzena negativita ANCA protilátek (Hauer HA, 2002). Při porovnání histologických změn pozorovaných u nemocných s ANCA negativitou ve srovnání s údaji získanými od 121 nemocných s ANCA pozitivitou (58 MPO+ a 63 anti PR3) bylo možno nalézt obdobné množství aktivních renálních lézí mezi jednotlivými podtypy vaskulitid (ANCA negativita, anti-MPO+, anti-PR3). Závažné chronické změny – fibrotické poškození glomerulů a intersticia – byly častější u nemocných s ANCA negativitou a MPO pozitivitou ve srovnání s nemocnými s anti-PR3 pozitivitou. Mechanismus iniciace a vývoje ANCA negativní vaskulitidy je dosud nejasný a spekulativní. Klinický průběh tohoto podtypu vaskulitidy se nijak neliší od klinického průběhu u vaskulitidy s pozitivitou ANCA protilátek. Významnými faktory predikce renálního a celkového přežívání představují: vstupní sérová koncentrace kreatininu, rozsah orgánového poškození (tzv. DEI skóre) a věk nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaný článek si zaslouží pozornost proto, že je jednou z mála prací, která poněkud osvětluje problematiku ANCA negativních pauciimunitních glomerulonefritid. V současné době je již přítomnost vazby ANCA protilátek na různé typy vaskulitid (WG, MPA, RLV) dobře známa. Pozornost je věnována nejen mechanismu vývoje ANCA protilátek, jejich různým podtypům (zvl. anti-MPO, anti-PR3), ale také jejich významu v patogenezi onemocnění. Je zřejmé, že ANCA protilátky nejsou pouze projevem onemocnění, ale podílejí se rovněž na jeho rozvoji (zvláště cestou aktivace neutrofilních buněk). Průkaz ANCA protilátek u nemocných s renálními (nebo extrarenálními) projevy vaskulitidy je významný jak v počátečním období onemocnění – pro stanovení diagnózy a včasné zahájení léčby, tak i v pozdějším období – především pro monitoraci léčby a záchytu případného relapsu onemocnění. Z tohoto pohledu kladou ANCA negativní protilátky zvýšené nároky na stanovení správného diagnostického a léčebného postupu. Zatímco u řady nemocných s charakteristickým klinickým průběhem svědčícím pro některou z výše uvedených vaskulitid lze

považovat souběh charakteristického klinického průběhu a přítomnosti pozitivních ANCA protilátek za natolik typický, že není třeba pro stanovení diagnózy vždy provést renální biopsii, je tomu u ANCA negativních pauciimunitních glomerulonefritid jinak. Odlišit pauciimunitní GN s negativními ANCA protilátkami od jiných příčin rychle progredujících glomerulonefritid, případně i od jiných onemocnění ledvin, může být bez provedení renální biopsie poměrně obtížné až nemožné. To je důležité mít na paměti proto, že nasazení účinné léčby u tohoto onemocnění (obvykle kortikosteroidy v kombinaci s cyklofosfamidem) může být provázeno vznikem řady nežádoucích účinků, často závažných. „Nevýhoda“ ANCA-negativity se může projevit i v dalším klinickém průběhu choroby, kdy absence tvorby protilátek neumožňuje použít stanovení ANCA protilátek k (částečné) monitoraci aktivity choroby.

Početní výskyt takovýchto ANCA negativních vaskulitid s pauciimunitní glomerulonefritidou lze jen přibližně odhadovat. Zatímco v komentované práci se tento podíl ANCA negativních a ANCA pozitivních pauciimunitních GN pohybuje kolem 3 % (20/625), je tento podíl v jiných souborech odlišný – např. Hedger uvádí až 27 % (Hedger, 2000). Lze předpokládat, že výsledky komentované studie, podložené systematickým vyšetřováním ANCA protilátek (resp. snahou o jejich průkaz), odrážejí věrněji reálnou klinickou situaci. Klinické zkušenosti našeho pracoviště tomu rovněž nasvědčují (nepublikovaná pozorování).

Další klad komentované práce spočívá v tom, že přináší dostatek důkazů o tom, že klinický průběh onemocnění u nemocných s ANCA negativní pauciimunitní glomerulonefritidou se významně neliší od průběhu ANCA pozitivních vaskulitid. Klinické údaje rovněž nasvědčují tomu, že přítomnost ANCA protilátek neovlivňuje léčebné výsledky založené na podání kombinované imunosupresivní léčby.

Konečně z hlediska etiologického a patogenetického přináší práce spíše náměty k dalšímu výzkumu. Klinický průběh i analýza histologických nálezů nasvědčují tomu, že kromě již známých protilátek (typu ANCA) existují nejspíše další mechanismy (buněčné či protilátkové povahy?), které jsou schopny spouštět kaskádu procesů, ústících do vývoje vaskulitického poškození (včetně renálního), jinak neodlišitelného od poškození v rámci ANCA pozitivní vaskulitidy.

Literatura

- Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80–89.
- Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1593–1599.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–1523.
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425–429.

Kalcifikace cév při chronickém onemocnění ledvin stadia 5: jaká je role cirkulujících inhibitorů?

Moe S, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67:2295-2304.

Kardiovaskulární riziko pacientů se selháním ledvin je 10–20krát vyšší ve srovnání s osobami bez onemocnění ledvin. Většina pacientů se selháním ledvin stadia 5 dle klasifikace K/DOQI má prokazatelné cévní kalcifikace. Rozsah kalcifikací v koronárních cévách je u dialyzovaných pacientů dokonce dvakrát až pětkrát větší než u osob s prokázanou ischemickou chorobou a normální funkcí ledvin (Braun, 1996).

Výrazným rizikovým faktorem kardiovaskulárního postižení a zejména kalcifikací cév, chlopní a dalších struktur u dialyzovaných pacientů je porucha fosfocíviého metabolismu.

Avšak i přes výraznou predispozici k ukládání sloučenin vápníku a fosforu do cévní stěny zůstává přibližně u 17 % pacientů se selháním ledvin cévní stěna kalcifikacemi nepostižena (Hujairi, 2004).

Fyziologické koncentrace fosforu a vápníku přítomné představují stav supersaturace obou prvků, tj. okolnost, kdy dochází k precipitaci. To znamená, že za fyziologických okolností je organismus vybaven určitou „ochranou“ proti tomu, aby k precipitaci nedocházelo. Autoři provedli komplex experimentů *in vivo*, *ex vivo* a *in vitro*, se zaměřením na tři takovéto cirkulující faktory: fetuin A, matrix GLA protein (MGP) a osteoprotegerin.

U dialyzovaných pacientů, u pacientů po transplantaci ledviny a u zdravých kontrol stanovili souběžně sérové koncentrace fetuinu A (alfa-2-Heremans-Schmidův glykoprotein; Ahsg), MGP a osteoprotegerinu spolu s parametry fosfocíviého metabolismu. Souběžně vyšetřili metodou spirálního CT semikvantitativně kalcifikace koronárních cév a aorty. Zjistili inverzní vztah mezi koncentrací fetuinu A v krvi a stupněm kalcifikací ($r = -0,30$; $p = 0,034$), tj. kalcifikace byly větší, pokud koncentrace fetuinu A klesala. Naopak, osteoprotegerin se stupněm kalcifikací koreloval pozitivně ($r = 0,29$). Současně byly i výrazně rozdílné sérové koncentrace osteoprotegerinu v jednotlivých podskupinách dle stupně kalcifikací: průměrná koncentrace u pacientů bez koronárních kalcifikací byla 6,23 pmol/l, $n = 18$), zatímco u pacientů s kalcifikacemi byla 10,56 pmol/l; $n = 48$; $p = 0,001$), analogický rozdíl byl zaznamenán i u kalcifikací aorty. Na rozdíl od fetuinu A (negativní korelace) a osteoprotegerinu (pozitivní korelace) nebyla pro sérové koncentrace MGP (matrix GLA protein) zjištěna žádná statistická souvislost s výskytem či rozsahem cévních kalcifikací.

Při sledování sérových koncentrací v čase u podskupiny pacientů, kteří byli transplantováni (srovnání s obdobím před transplantací a s odstupem 15 až 20 měsíců po transplantaci), byly zjištěny následující změny: koncentrace fetuinu A a GLA v séru se statisticky zvýšily ($p < 0,05$), zatímco koncentrace osteoprotegerinu velmi významně klesla ($p < 0,001$). Zlepšení funkce ledvin tedy nejasným mechanismem zasahuje do sérových koncentrací faktorů ovlivňujících *in vivo* kalcifikaci cév. Fetuin A po transplantaci stoupá, není však známo, zda je to důsledkem jeho vyšší syntézy (v játrech) či menší spotřebou či degradací.

Studie *ex vivo* představovala imunohistochemické vyšetření vzorku cévní stěny (přibližně 2 cm velký úsek arteria gastrica inferior, odebraný při transplantaci ledviny), se zaměřením na přítomnost uvedených tří faktorů přímo v cévní stěně. Bylo zjištěno, že čím více byla stěna vyšetřovaného vzorku kalcifikována, tím větší byla imunohistochemicky detekovatelná depozita fetuinu A i depozita MGP.

Fetuin A představuje jednoznačně ochranný faktor proti kalcifikacím (Ketteler, 1999; Cozzolino, 2005). Patogenetický význam přítomnosti fetuinu A v cévní stěně je zcela nejasný, autoři uvádějí několik možných hypotéz, včetně ochrany proti progresi, tj. vytvořený fetuin A byl podle této hypotézy deponován z krve do cév za účelem zábrany dalších kalcifikací.

Studie *in vitro* sledovaly chování buněčných kultur boviních hladkých svalových buněk (BVSMC – bovine vascular smooth muscle cells) za podmínek inkubace s uremickým směsným sérem či směsným sérem zdravých osob, vždy ve dvou situacích: za neutrálních podmínek (tj. samotné přidání séra) a za podmínek indukujících kalcifikační proces (přidání β -glycerolfosfátu a dalších látek do media se sérem). Kalcifikační proces *in vitro* byl sledován též po přidání fetuinu A v různých koncentracích do media, a to k normálnímu i k uremickému směsnému séru.

Výsledky byly následující: kalcifikační proces byl výrazně méně vyjádřen v kulturách s normálním směsným sérem neboli uremické sérum samo o sobě umožňovalo snazší indukci kalcifikačního děje. Přidání fetuinu A tento proces zpomalilo, a to v normálním i uremickém séru.

Autoři tedy v komplexní sérii experimentů *in vivo*, *ex vivo* a *in vitro* ukázali, že uvedené tři faktory (fetuin A, matrix GLA protein, osteoprotegerin) jsou významnými endogenními faktory v procesu kalcifikací cévní stěny u pacientů se selháním ledvin. Jejich jednotlivé role se však odlišují v mechanismu působení i v míře významu. Jednoznačné je spojení mezi fetuinem A a kalcifikacemi, kdy fetuin A představuje endogenní cirkulující ochranný faktor.



KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Nedávné práce prokázaly, že kalcifikace cévní stěny dialyzovaných pacientů jsou nejen velmi rozsáhlé (ve srovnání s normální populací) a prognosticky nepříznivé, ale přinesly i detailnější pohled do jejich patogeneze. Nejedná se jen o pasivní důsledek vysokých koncentrací fosforu nebo vápníku (tedy fosfokalciového součinu). Bylo ukázáno, že kalcifikace jsou důsledkem aktivních procesů. Zcela klíčové je totiž experimentální zjištění, že za určitých podmínek se může změnit genotyp buněk hladké svaloviny v genotyp buněk, které se chovají jako buňky kostní tkáně (Moe, 2002; Chen, 2002; Cozzolino, 2005).

Studie Chena a spol. z roku 2002 ukázala poprvé, že kalcifikace mohou být ovlivněny uremickým prostředím bez vztahu ke koncentraci fosforu. To znamená, že prokalcifikační vliv fosforu je modifikován (zesílen) při selhání ledvin, pravděpodobně změnou složení séra (zvýšení podílu prokalcifikačních faktorů či snížení podílu faktorů inhibujících kalcifikace).

V procesu indukce či inhibice ektopických kalcifikací se uplatňuje několik genů. K inhibičním patří geny pro osteopontin, matrix GLA protein (MGP), fetuin A a osteoprotegerin.

MGP je extracelulární protein s vysokou afinitou pro hydroxyapatit, je nutný pro normální kostní formaci a inhibici vaskulárních kalcifikací, jeho potenciální role u chronického selhání ledvin je z velké části nejasná.

Fetuin A je velmi významným inhibítozem ektopických kalcifikací. In vitro výrazně inhibuje precipitaci kalcium fosfátu de novo, avšak na již vytvořená depozita nemá vliv. U myši bez daného genu („knock-out“) se vyskytují multiorgánové rozsáhlé kalcifikace. Je syntetizován v játrech. Po přidání do média v komentovaném experimentu výrazně oslabil aktivní kalcifikační proces, to znamená, že jeho role je průkazná a aktivní.

Méně je známo o příčinách poklesu jeho koncentrace v séru. Ty mimo jiné výrazně klesají při zánětu a zcela nově se usuzuje, že tento pokles by mohl mít negativní význam i v kontextu syndromu MIA a v kardiovaskulární mortalitě (Ketteler, 2003). Fetuin A též vytváří komplex s MGP, tento komplex má inhibiční význam v mineralizaci kostí in vivo.

V dané studii byly sérové koncentrace fetuinu A v inverzním vztahu k semikvantitativně určenému stupni koronárních i aortálních kalcifikací pozorovaných spirální CT. Nebyla však zjištěna statisticky významná koncentrace v séru mezi jednotlivými podskupinami, i když byl zjištěn určitý trend. To může znamenat, že sérová koncentrace fetuinu A je jen okrajovým, méně důležitým faktorem, tj. pro určení významu fetuinu A nemá přímý význam. Nález fetuinu A v cévní stěně by mohl např. znamenat vychytání fetuinu zde, s cílem zabránit dalšímu pokračování pa-

tologického cévního procesu. Avšak jde o spekulativní vysvětlení, autoři sami přiznávají, že význam přítomnosti fetuinu A v cévách zůstává nejasný.

Význam osteoprotegerinu v procesu kalcifikace a kostní mineralizace byl rovněž demonstrován u „knock-out“ myši. Je tedy zřejmé, že uvedené tři faktory jsou důležitými endogenními faktory rozvoje mimokostní (cévní) kalcifikace.

Komentovaná studie je jednou z těch nemnoha, které se in vivo i experimentálně snaží o poznání, zda je role těchto inhibitorů zachována i při selhání ledvin, resp. zda a do jaké míry jsou nálezy výrazných a částých kalcifikací cév při selhání ledvin ovlivněny případnými změnami těchto faktorů. Již z dřívějších studií je zřejmé, že zvýšená koncentrace fosforu v séru vede ke kalcifikacím, a to nejen pasivně, ale i aktivně, změnou fenotypu buněk hladké svaloviny. Vztah mezi touto přeměnou a rolí zmiňovaných inhibitorů zůstává nejasný, je však pravděpodobné, že dosud nejasnými mechanismy je funkce inhibitorů kalcifikací při selhání ledvin u většiny pacientů oslabena.

Současné znalosti, i když se stále rozšiřují, neumožňují implikaci do praktické klinické roviny. Protože však některé z látek, vážících fosfor v gastrointestinálním traktu, zmírňují i proces kalcifikací, je nyní sledován i vztah inhibitorů kalcifikace a vazačů. Pro nás je důležité si uvědomit, že kalcifikace cév dialyzovaných pacientů jsou velmi složitým procesem, ve kterém hraje roli celá kaskáda faktorů a jejich vzájemných souvislostí. Uvedené tři faktory nepatří k těm, které by se rutinně vyšetřovaly, avšak výzkum v oblasti intenzivně pokračuje a lze doufat, že obohatí nejen teoretické poznání, ale v důsledcích přinese aktivní doporučení pro naše klinické postupy.

Literatura

- Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394–401.
- Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:429–436.
- Chen NX, O'Neill KD, Duan D, et al. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002;62:1724–1731.
- Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients. What we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004;43:234–243.
- Ketteler M, Bonhartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin A (AHSG) concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827–833.
- Moe SM, Duan D, Slehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003;63:1003–1011.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S18–S31.

Bezpečnost ambulantních protokolárních biopsií transplantované ledviny

Swarz A, Gwinner W, Hiss M, Raermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsy. *Am J Transplant* 2005;5:1992–1996.

Protokolární biopsie po transplantaci ledviny mohou odhalit skryté patologické nálezy, a umožnit tak jejich časnou léčbu. Protokolární biopsie ale bývají často kritizovány za možná rizika a studiemi nepotvrzenou užitečnost. Skupina z Hannoveru zavedla systém tří protokolárních biopsií během prvních šesti měsíců po transplantaci ledviny. Autoři analyzovali jejich ambulantní program protokolárních biopsií.

Schwarzová et al. začala provádět protokolární biopsie v 6., 12. a 26. týdnu po transplantaci ledviny. Všechny biopsie byly prováděny ambulantně. S programem protokolárních biopsií souhlasilo a účastnilo se ho 94 % nemocných. Ambulantní biopsie nepodstupovali nemocní, u nichž nemohla být vysazena antikoagulační léčba warfarinem. Léčba kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) nebyla přerušována. Biopsie byly prováděny pomocí automatických biopických jehel o tloušťce nejdříve 18-gauge a následně, pro vyšší výtěžnost biopsie, 16-gauge. Pro účely protokolární biopsie byly získávány dva vzorky, nemocný byl následující čtyři hodiny v klidu na lůžku. Po čtyřech hodinách bylo provedeno kontrolní ultrazvukové vyšetření s cílem vyloučit komplikace biopsie. Přetrvávající hematurie, hematoma větší než 3 cm nebo bolesti byly příčinou ponechání nemocného na lůžku do druhého dne. Do studie byly zahrnuty i biopsie prováděné z diagnostických důvodů, ty byly prováděny stejně, ale byl získáván jenom jeden vzorek.

Komplikace byly u protokolárních i rutinních biopsií obdobné: větší hematurie v 3,5 %, resp. 3,4 %, perirenální hematoma byl popsán v 2,8 % a v 1,5 %. Po celkem 1 171 protokolárních biopsiích byly podány jenom čtyři krevní převody. Autoři identifikovali léčbu malou dávkou kyseliny acetylsalicylové za riziko pro vznik větší hematurie (5,8 % vs. 3 %). Vzorky získané jehlou 16-g byly daleko více reprezentativní než tenčí jehlou 18-g. Tyto jehly se ukázaly jako zcela nevhodné, protože celých 47 % biopsií obsahovalo méně než 7 glomerulů nebo neobsahovalo arterii, a proto se nedaly správně hodnotit. V případě silnější jehly bylo popsáno více perirenálních hematomů (3,8 % vs. 2 %).

Autoři uzavírají, že protokolární biopsie transplantovaných ledvin prováděné ambulantně jsou zjevně bezpečnou metodou.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Protokolární biopsie prováděné v pravidelných intervalech po transplantaci ledviny bez ohledu na úroveň funkce štěpu jsou v posledních pěti letech široce používanou metodou ve většině větších transplantacních centrech. Původně byl jejich význam především vědecko-výzkumný. Pomocí protokolárních biopsií bylo prokázáno, že výskyt klinicky nepoznatelných akutních rejekcí je poměrně vysoký v prvních třech měsících po transplantaci ledviny. Rovněž bylo prokázáno, že chronická transplantacní nefropatie je přítomna ve většině štěpů již po 12 měsících po transplantaci bez ohledu na to, jaká je úroveň funkce štěpu. Schwarzová et al. publikovala na jaře tohoto roku v *Kidney International* práci zabývající se právě odhalováním chronické transplantacní nefropatie v protokolárních biopsiích a s touto prací byli čtenáři *Postgraduální nefrologie* také seznámeni v předchozích číslech. Tato komentovaná práce publikovaná v prestižním americkém časopise je překvapivě první prospektivní prací, která sledovala bezpečnost protokolárních biopsií. Je dobře dokumentována a její význam spočívá především v tom, že biopsie byly prováděny ambulantně, a přitom s minimem komplikací. Tato práce tak může být podkladem pro změnu přístupu k biopsiím transplantovaných ledvin. Dosavadní systém úbrady zdravotní péče v naší zemi však nedává naději, že by pro nemocní bylo ekonomicky výhodné zavést ambulantní biopsie transplantovaných ledvin.*

V České republice byly protokolární biopsie používány k vědecko-výzkumným účelům od konce minulého milénia, a to v Olomouci (doc. Zadražil, dr. Krejčí) a v Praze v IKEM (doc. Matl, dr. Viklický, dr. Lácha) (Matl et al., 2004; Viklický et al., 2003; Zadražil et al., 2003). Naše zkušenosti s protokolárními biopsiemi jsou v současné době tedy více než pětileté. Nejdříve jsme tyto biopsie prováděli 12 měsíců po transplantaci s cílem objasnit výskyt chronické transplantacní nefropatie. Naše výsledky byly téměř identické s hojně citovanou prací Nankivella et al. (2003) a ukázaly, že je přítomna ve většině biopsií. Je tedy nezbytné provádět protokolární biopsie daleko dříve, a to s cílem odhalit skryté subklinické rejekce. Většina center se shoduje v tom, že kritickým obdobím, kdy končí tzv. adaptační období po transplantaci, je třetí měsíc. To je doba, kdy je navíc možno odhalit kromě subklinických rejekcí i počínající známky nefrotoxicity. Protokolární biopsie tak mají nyní i jasně klinický význam. Umožní změnu imunosupresivní strategie podle individuálních potřeb každého nemocného. Je to tedy další krok k tolik potřebné individualizaci imunosuprese s cílem minimalizovat její nežádoucí účinky.

American Journal of
Transplantation

Protokolární biopsie mohou být rovněž (a již jsou) využívány v nových prospektivních klinických studiích. Morfologie štěpu či výsledky molekulárně biologických vyšetření se totiž nyní s úspěchem používají jako nově sledované ukazatele. Je tomu tak proto, že již nelze reálně očekávat významné rozdíly v donědávna tradičních parametrech: funkci štěpu a výskytu akutních rejekcí, jejichž četnost je nyní nízká.

Literatura

Matl I, Viklický O, Voska L, Lácha J, Teplan V, Vitko S. Initial experience with protocol biopsies in transplanted kidneys. Čas Lék Čes 2004;143:253–256.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003;349:2326–2333.

Viklický O, Matl I, Voska L, Bohmova R, Jaresova M, Lácha J, Lodererova A, Striz I, Teplan V, Vitko S. TGF-beta1 expression and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. Physiol Res 2003;52:353–360.

Zadrazil J, Krejci K, Al-Jabry S, Horcicka V, Jr, Tichý T, Hrabalova M, Bachleda P. Protocol biopsy and subclinical rejection in patients after kidney transplantation treated by tacrolimus (Prograf). Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2003;147:193–196.

Nové možnosti léčby BK nefropatie transplantované ledviny

Kuypers DR, Vandooren AK, Iser J, Evenepoel P, Clara K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:1997–2004.

Prevalence intersticiální nefritidy způsobené polyomavirem BK je po transplantaci ledviny odhadována na 1–8 % a u více než poloviny infikovaných nemocných je BK nefropatie považována za příčinu ztráty funkce štěpu. Tato nefropatie není zatím kauzálně vyléčitelná, a proto se u těchto nemocných alespoň výrazně snižuje imunosuprese. Dosud bylo publikováno několik sdělení, které popsaly částečný vliv leflonomidu, FK 778 a imunoglobulinů na průběh BK nefropatie. Cidofovir je analog nukleotidů působící virostaticky a používá se u rezistentních cytomegalovirových nemocí po orgánových transplantacích. V literatuře je zaznamenáno několik úspěšných případů vyléčení BK nefropatie malými dávkami cidofoviru. Tato retrospektivní studie popsala účinnost malých dávek cidofoviru u osmi z 21 nemocných s prokázanou BK nefropatií.

BK nefropatie byla zjištěna u 21 ze 705 nemocných, kteří v letech 1998–2004 podstoupili transplantaci led-

viny. Diagnóza byla vždy histologická, stanovená za pomoci imunohistochemických metod. Navíc byla sledována DNA BK viru v krvi a v moči pomocí kvantitativní PCR. Po průkazu BK nefropatie byla u všech nemocných výrazně redukována imunosupresivní terapie, koncentrace tacrolimu byly udržovány v rozmezí 3–7 ng/ml, dva nemocní byli převedeni z tacrolimu na cyklosporin A. Mykofenolát mofetil byl vysazen u pěti nemocných. Nemocným byla vysvětlena podstata experimentální léčby cidofovirem i její vysoká cena. Osm nemocných pak s touto léčbou souhlasilo. Ti dostali následně po dobu 4–10 týdnů každý týden 0,5–1,0 mg/kg cidofoviru. Lék byl podáván intravenózně v pomalé infuzi po výrazné hydrataci 1 000 ml fyziologického roztoku spolu s probenididem. Monitorace replikace viru v krvi a v moči byla zahájena ihned po stanovení diagnózy a byla ověřena buď po ukončení léčby, nebo po čtyřech měsících u těch nemocných, kteří nebyli léčeni.

Nikdo z nemocných léčených cidofovirem neztratil štěp během sledování (8–41 měsíců). Clearance kreatininu byla před BK nefropatií 51,8 ml/min, v době diagnózy 29,3 ml/min a 32,0 ml/min po ukončení léčby. Během léčby cidofovirem nedošlo ke zhroucení renální funkce u nikoho z nemocných. Nežádoucími účinky této léčby byla nevolnost u tří nemocných a erytém kůže u jednoho nemocného. Monitorace replikace viru prokázala jeho přetrvávání v moči i po ukončení léčby, po léčbě ale nebyl virus přítomen v krvi u šesti nemocných.

Nemocní, kteří nebyli léčeni cidofovirem a u nichž byla jen snížena imunosuprese, měli výsledky podstatně horší. Devět z těchto 13 nemocných ztratilo štěp během 4–40 měsíců. U šesti nemocných se replikace viru během sledování zastavila a nebyla prokazatelná, u zbylých sedmi přetrvávala.

Tato studie byla první, která prokázala, že je u nemocných s BK nefropatií možno podávat bezpečně cidofovir v dávkách odpovídajících 10–20 % normálního dávkování. Autoři měřili i koncentrace cidofoviru v krvi a zjistili velmi malé koncentrace, nižší než byly prokázány jako nejnížší účinné proti BK viru *in vitro*. Je tedy zřejmé, že plazmatické koncentrace tohoto léku nemá smysl napříště monitorovat, protože intracelulární koncentrace hrají pravděpodobně pro léčbu daleko větší význam než plazmatické. Tato retrospektivní analýza se tak může stát základnou pro uspořádání multicentrické kontrolované a randomizované studie, která by definitivně potvrdila účinnost léčby malými dávkami cidofoviru.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Se zavedením nových účinnějších imunosupresivních schémat se v poslední době objevil u pacientů po transplantaci ledviny nový problém – infekce polyomavirem (**polyomavirus hominis typ 1**), který dostal*

American Journal of
Transplantation

označení BK podle iniciál prvního pacienta. BK nefropatie je intersticiální nefritida štěpu, která významně zhoršuje jeho funkci a v naprosté většině případů (80 %) vede k jeho následné ztrátě. Vyskytuje se nejčastěji u nemocných léčených kombinací tacrolimus + mykofenolát mofetil (MMF) a častěji byla popsána u těch nemocných, kteří prodělali antirejekční terapii v časném potransplantačním období. Její incidence zřejmě pomalu stoupá, na počátku byla hlášena u 1 % a v poslední době až u 5–10 % nemocných po transplantaci ledviny. Jedná se tedy o zjevný problém. Zatím jedinou známou možností, jak nepříznivý vývoj tohoto onemocnění zpomalit či zastavit, představuje redukce imunosuprese. Jako cílové jsou u nemocných po transplantaci ledviny s BK nefropatií doporučeny údolní koncentrace tacrolimu nižší než 6 ng/ml, dávky MMF nižší než 1 g/den. Jinou možností je vysazení buď tacrolimu, nebo MMF, event. převod z tacrolimu na cyklosporin A. Žádné z těchto doporučení ale nevyhází z randomizovaných studií, nýbrž z popisů jednotlivých případů (Hirsch, 2005). Virostatická léčba cidofoviem byla rovněž dosud popsána jako úspěšná jen u několika nemocných. Výše komentovaná práce

je prvním větším souborem popisujícím zkušenosti s virostatickou léčbou u osmi nemocných, kteří souhlasili s touto nákladnou experimentální léčbou. Výsledky jsou velmi povzbudivé, to proto, že se u většiny nemocných vývoj choroby zastavil. Došlo dokonce k nepatrnému zlepšení funkce štěpu a hlavně bylo dokumentováno snížení až vymizení replikace viru. U zbylých nemocných, u nichž byla „jen“ snížena imunosuprese, replikace viru většinou přetrvávala. To může vysvětlit dosud popisované nevalné výsledky spojené s tímto přístupem. Oprávněnost užití cidofoviru mohou prokázat jediné prospektivní randomizované studie, ke kterým autoři článku sami vybízejí. Je ale jasné, že jediným správným postupem je prospektivní monitorace replikace viru u všech nemocných a včasná redukce imunosuprese ještě dlouho předtím, než dojde k projevům BK nefropatie. Vzhledem k ceně a náročnosti takového přístupu si budeme muset ještě několik let počkat.

Literatura

Hirsch HH, Brehma DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277–1286.