

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IX Číslo 5

listopad 2011

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.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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

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

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


MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

ČLÉN SKUPINY  Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2011

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

NOVINKY V NEFROLOGII

- *Transplantační tolerance 2011 – co je nového?* 70

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Funkce ledvin u jaterních chorob – co je důležité pro nefrologa* 72

- *Boření mýtu: použití blokátorů renin-angiotensinového systému
u aterosklerotické renovaskulární choroby* 73

- *Je prednison lepší než tamoxifen v léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy?* 75

- *Angiotensin II vyvolává glomerulosklerózu přímým poškozením podocytů* 76

- *Cílená redukce pokročilé glykace zlepšuje renální funkci v obezitě* 77

- *PET/CT – metoda volby pro rozpoznání infikovaných renálních cyst?* 79

- *Sklerostin a jeho význam v kontextu renální osteopatie* 79

- *Jsou vysoké sérové koncentrace hemoglobinu nebezpečné
i u nemocných léčených peritoneální dialýzou?* 81

KASUISTIKA

- *Protrahovaná peritonitida po explantaci katétru u pacienta
s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou* 82



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Transplantační tolerance 2011 – co je nového?

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc., doc. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc., * MUDr. Michaela Lepeyová
 Institut klinické a experimentální medicíny, *Ústav molekulární genetiky České akademie věd, Praha

Transplantace orgánů, buněk nebo tkání se staly léčebnou metodou pro nemocné, kteří trpí konečnými stadii chronických, degenerativních a autoimunitních chorob postihujících ledviny, játra, srdce, plíce, střevo, ale jsou také možností léčby hematologických onemocnění a diabetu. Léčba konečného stadia chronických onemocnění je spojena s enormními ekonomickými náklady. Úspěch transplantací závisí na úspěšné prevenci a léčbě rejekce transplantovaného orgánu. Imunosuprese, která se úspěšně používá ke zvládnutí akutní rejekce, ale většinou selhává při kontrole chronické rejekce. Bohužel změny chování imunitního systému nutně ke kontrole akutní rejekce jsou spojeny se zvýšením rizika vzniku nádorů, oportunních infekcí i kardiovaskulárních komplikací.

Transplantační tolerance je definována jako trvalé přijetí štěpu bez dlouhodobé imunosuprese. Tento stav ale zatím v klinické praxi dosažen nebyl, nehledě na úsilí vědecko-výzkumných konsorcií v EU RISE (Reprogramming of Immune System for Establishing Tolerance; www.risetfp6.org) a globální ITN (Immune Tolerance Network). Jako možné se ale jeví minimalizovat imunosupresi. K tomu, aby minimalizace byla bezpečná, je nutné mít k dispozici takové testy, které odhalí probíhající alloimunitní odpověď. K tomu je ale nutné poznat buněčnou a molekulární úroveň chování imunitního systému po transplantacích. Imunitní buňky jsou nezbytné nejenom pro zprostředkování rejekce, ale na druhou stranu jsou odpovědné i za zprostředkování tolerance. T a B lymfocyty, stejně tak jako dendritické buňky a makrofágy, mají tzv. regulační účinky (Dugast a Vanhove, 2009).

Přirozeně se vyskytující regulační T lymfocyty (Treg) jsou nepochybně spojeny s indukci a udržením transplantační tolerance. Tyto buňky exprimují znaky CD4+ a CD25+ na membráně a také transkripční faktor FoxP3 v cytoplazmě, který je nezbytný pro diferenciaci těchto buněk (Veronese et al., 2007; Malloy et al., 2003). Přirozeně se vyskytující Treg jsou důležité pro udržení tolerance

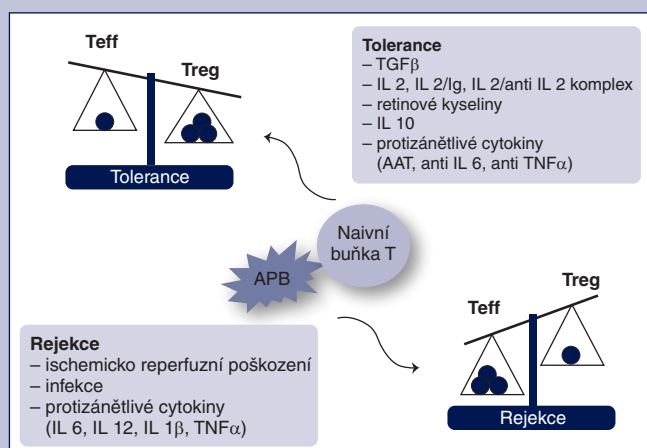
k autoantigenům v různých modelech autoimunit (Waldmann et al., 2006). V experimentech se ukazuje, že pro navození tolerance je důležitější posun poměru regulačních a efektorových buněk na stranu regulačních T lymfocytů než absolutní eliminace všech efektorových buněk (Louis et al., 2006; Waldmann et al., 2010) (obr. 1).

Regulační T lymfocyty mohou být indukovány také *in vitro* během stimulace T lymfocytů alloantigeny za přítomnosti transformujícího růstového faktoru β_1 (TGF β_1). Po transferu do těla příjemce jsou pak schopny udržet transplantační toleranci. Zatím byly publikovány jenom částečné úspěchy s tímto přístupem. I když u tolerantních pacientů Treg přesvědčivě nevykazují zvýšenou schopnost regulace alloantigenní odpovědi (Sagoo et al., 2010; Braudeau et al., 2007), v současnosti začala probíhat v některých evropských centrech první studie (The One Study) s cílem ověřit u nemocných po transplantaci bezpečnost podaných vlastních Treg. V současnosti používaná depleční imunosuprese (antithymocytární globulin, anti-CD52) více indukuje novotvorbu Treg, ale na druhou stranu je zodpovědná za tzv. homeostatickou proliferaci, kdy paměťové lymfocyty rezistentní k účinku výše uvedených deplečních protilátek jsou odpovědné za častější vznik humorálních rejekcí (Morelon et al., 2010).

Zřejmě daleko větší imunosupresivní potenciál mají mesenchymální kmenové buňky. Tyto buňky mohou být získány v dostatečném množství z kostní dřeně a mají schopnost inhibovat buněčnou proliferaci indukovanou alloantigenem a inhibovat produkci cytokinů, a potlačovat tak autoimunitní a transplantační reakce *in vivo*. Protože mesenchymální kmenové buňky produkují velké množství TGF β_1 , nezbytného k aktivaci regulačních T lymfocytů, je možné vysvětlení imunosupresivního účinku mesenchymálních kmenových buněk právě v indukci lymfocytů Treg (Aggarwal a Pittenger, 2005; Maccario et al., 2005; Augello et al., 2007). Tato pozorování předpokládají, že indukce Treg může být jedním z mechanismů, jak mesenchymální kmenové buňky fungují. Například bylo dokázáno, že transfer mesenchymálních kmenových buněk potlačuje autoimunitu (Augello et al., 2007), prodlužuje přežití kožních štěpů u potkanů (Aksu et al., 2008) nebo u opic (Bartholomew et al., 2002) a indukuje trvalé přijetí allogenních Langerhansových ostrůvků u myši (Ding et al., 2010).

Podobně vedla kombinovaná léčba mesenchymálními kmenovými buňkami a cyklosporinem A k významnému prodloužení přežití kožních alloštěpů u potkana a končtiny u prasete (Shano et al., 2008; Kuo et al., 2009). Infuze s mesenchymálními kmenovými buňkami a rapamycinem snížila alloimunitní odpověď a navodila trvalou toleranci vůči srdečnímu štěpu u myši (Ge et al., 2009).

Makrofágy představují heterogenní populaci buněk s odlišnými funkcemi, jako jsou fagocytóza a zabíjení mikroorganismů, cytotoxická protinádorová aktivita a uvolňování řady zánětlivých, protizánětlivých a regulačních cytokinů (Geissmann et al., 2010). Bylo prokázáno, že určité subpopulace makrofágů jsou fyziologicky obsaženy v potlačení imunitní odpovědi ve fetoplacentálním systému (Nagamatsu a Schust, 2010). Specifické subpopulace makrofágů (tumor associated macrophage, TAM) mají zvláštní funkci



Obr. 1

Působením různých mediátorů a činitelů po kontaktu antigen prezentujících buněk s naivními T lymfocyty se naivní T buňky konvertují na Treg a Teff lymfocyty. V důsledku posunu rovnováhy na stranu Treg nebo Teff lymfocytů dochází buď k rejekci, nebo k imunitní neodpovědnosti.

AAT – α_1 -antitrypsin (proteázový inhibitor); APB – antigen prezentující buňka

potlačovat přirozenou obranyschopnost proti nádorům (Mantovani Sica, 2010). Makrofágy se také mohou účastnit procesů v navození transplantace tolerance. Tyto makrofágy již byly izolovány a podány nemocným po transplantaci jater a ledviny. Autoři je pojmenovali jako TAIC (transplant acceptance inducing cells). Přesná funkce těchto makrofágů není dosud jasná, ale jde o velmi atraktivní pole budoucího klinického výzkumu (Riquelme et al., 2009).

Vedle dobře popsáných regulačních funkcí některých imunitních buněk není jejich role *in vivo* za běžných klinických situací popsána. V současnosti se zdá, že vyšší exprese mRNA pro FoxP3 v moči nemocných s rejekcí nebo v protokolární biopsii je spojena s dobrou odpovědí na léčbu. Výzkum ale zatím probíhá a některé názory jsou protichůdné (Bunnag et al., 2008; Bestard et al., 2008). Existují ale i další nové biomarkery spojené s tolerancí. Molekula TOAG (tolerance associated antigen) byla častěji popsána v experimentu v tkáni tolerantních štěpů, ale i v periferní krvi (Sawitzki et al., 2007).

Ideální skupinou nemocných pro studium transplantace tolerance jsou nemocní, kteří si z různých důvodů sami vysadí imunosupresi. Někdy jde o nemocné s nádory a toto rozhodnutí je učiněno ošetřujícími lékaři, ale častěji jde o nespolupracující nemocné s problematickou sociální situací. Pátý rámcový projekt EU IOT (Indices of Tolerance) měl za úkol identifikovat potenciální biomarkery tolerance právě u nemocných po transplantaci ledviny, kteří si imunosupresi sami svévolně vysadili.

Recentní studie publikované v prestižních časopisech se zabývají právě chováním imunitního systému u nemocných, kteří přestali sami užívat imunosupresiva (Sagoo et al., 2010; Newell et al., 2010). Obě citované práce ukazují na to, že nemocní neužívající dlouhodobě imunosupresi mají odlišný transkriptom a populace B lymfocytů a jejich produktů. Je třeba podtrhnout, že neodpovídavost imunitního systému k alloantigenu je jenom dočasná a že při jakémkoli systémovém zánětu může dojít ke změně a následné rejekci, většinou humorální povahy, což jsme u jednoho z našich „tolerantních“ nemocných potvrdili.

„Tolerantní“ pacienti disponují vyšším počtem periferních B buněk než pacienti s chronickou rejekcí (Louis et al., 2006). Pallier a spol. ve své studii porovnali zastoupení B lymfocytů u tolerantních příjemců bez imunosuprese, se stabilní funkcí štěpu s udržovací imunosupresí, s chronickou rejekcí a zdravou populací jako kontrolní skupinou. Zjistili, že pacienti bez imunosuprese mají vyšší počet cirkulujících B buněk příslušejících fenotypově aktivovaným paměťovým buňkám. B lymfocyty pacientů bez imunosuprese měly v porovnání s pacienty s chronickou rejekcí nižší poměr CD32a/CD32b v důsledku zvýšení exprese CD32b. Poměr CD32a/CD32b je ukazatelem B-buněčné aktivace/inhibice. Přesto B lymfocyty těchto pacientů nevykazovaly zvýšenou expresi interleukinu 10 a výsledky naznačují, že nejsou méně vnímavé k polyklonální aktivaci a neliší se aktivními mechanismy od B lymfocytů ostatních pacientů (Pallier et al., 2010). Mnohé studie dokazují, že IL-10 sehrává důležitou úlohu v navození tolerance. Zdá se, že v experimentech tvorba IL-10 B lymfocyty může inhibovat toleranci navozenou B buňkami (Zhao et al., 2010). Tolerantní pacienti vykazují také vyšší expresi CD20+ B lymfocytů (Newell et al., 2010). Tento povrchový antigen se nachází na povrchu naivních B buněk, ale rovněž na paměťových B buňkách. Není zřejmé, jestli jde o subpopulaci naivních buněk, které mohou dávat vznik paměťovým a plazmatickým buňkám, nebo zda převažuje subpopulace paměťových buněk, které mohou být konvertovány na plazmatické buňky produkující protilátky (Stegall et al., 2010). K této konverzi jsou potřebné aktivované T lymfocyty. Současná imunosuprese blokuje aktivaci T buněk, což by se přikládalo k vysvětlení, že jde o vyšší zastoupení naivních B buněk.

Bližší identifikace nových biomarkerů tolerance stejně jako nových populací regulačních buněk může představovat naději pro budoucí transplantologický výzkum. Pokud bychom uměli nalézt nemocné, kteří vykazují tolerantní znaky ať už v krvi, moči nebo biopsii, bylo by možné bezpečně snižovat imunosupresi až k minimálním dávkám. Takovýto přístup by znamenal nejenom ekonomickou úsporu, ale i snížení rizik vzniku komplikací spojených s imunosupresivní léčbou. Podobně transfer regulačních lymfocytů, makrofágů nebo mesenchymálních kmenových buněk může představovat novou možnost buněčné terapie. Tyto postupy ale musejí být ověřeny v prospektivních randomizovaných studiích, které jedině mohou potvrdit naději vkládané do těchto inovativních přístupů.

Literatura

- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815–1822.
- Aksu AE, et al. Co-infusion of donor bone marrow with host mesenchymal stem cells treats GVHR and promotes vascularized skin allograft survival in rats. *Clin Immunol* 2008;127:346–358.
- Augello A, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56: s1175–1179.
- Bartholomew A, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002;30:42–48.
- Bestard O, et al. Presence of FoxP3+ regulatory T cells predicts outcome of subclinical rejection of renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2020–2026.
- Braudeau C, et al. Variation in numbers of CD4+CD25highFOXP3+ T cells with normal immuno-regulatory properties in long-term graft outcome. *Transpl Int* 2007; 20:845–855.
- Bunnag S, et al. FOXP3 expression in human kidney transplant biopsies is associated with rejection and time post transplant but not with favorable outcomes. *Am J Transplant* 2008;8:1423–1433.
- Ding Y, et al. Mesenchymal stem-cell immunosuppressive capabilities: therapeutic implications in islet transplantation. *Transplantation* 2010;89:270–273.
- Dugast AS, Vanhove B. Immune regulation by non-lymphoid cells in transplantation. *Clin Exp Immunol* 2009;156:25–34.
- Ge W, et al. Infusion of mesenchymal stem cells and rapamycin synergize to attenuate alloimmune responses and promote cardiac allograft tolerance. *Am J Transplantation* 2009;9:1760–1772.
- Geissmann F, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010;327:656–661.
- Kuo Y-R, et al. Mesenchymal stem cells prolong composite tissue allotransplant survival in a swine model. *Transplantation* 2009;87:1769–1777.
- Louis S, et al. Contrasting CD25hiCD4+ T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation* 2006;81:398–407.
- Maccario R, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologie* 2005;90:516–525.
- Malloy KJ, et al. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003;197:111–119.
- Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* PMID:20144856.
- Morelon E, et al. Preferential increase in memory and regulatory subsets during T-lymphocyte immune reconstitution after thymoglobulin induction therapy with maintenance sirolimus vs cyclosporine. *Transpl Immunol* 2010;23:53–58.
- Nagamatsu T, Schust DJ. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci* 2010;17:209–218.
- Newell KA, et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010;120:1836–1847.
- Pallier A, et al. Patients with drug-free long-term graft function display increased numbers of peripheral B cells with a memory and inhibitory phenotype. *Kidney Int* 2010;78:503–513.
- Riquelme P, et al. Human transplant acceptance-inducing cells suppress mitogen-stimulated T cell proliferation. *Transpl Immunol* 2009;21:162–165.
- Sagoo P, et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010;120:1848–1861.
- Sawitzki B, et al. Identification of gene markers for the prediction of allograft rejection or permanent acceptance. *Am J Transplant* 2007;7:1091–1102.
- Shano P, et al. Use of bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of skin allograft rejection in a preclinical model. *Arch Dermatol Res* 2008;300:115–124.
- Stegall MD, et al. The (re)emergence of B cells in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:451–455.
- Veronese F, et al. Pathological and clinical correlates of FOXP3+ cells in renal allografts during acute rejection. *Am J Transplant* 2007;7:914–922.
- Waldmann H, et al. Regulatory T cells in transplantation. *Semin Immunol* 2006;18:111–119.
- Waldmann H. Tolerance: an overview and perspectives. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:569–576.
- Zhao G, et al. An unexpected counter-regulatory role of IL-10 in B-lymphocyte-mediated transplantation tolerance. *Am J Transplant* 2010;10:796–801.

Funkce ledvin u jaterních chorob – co je důležité pro nefrologa

Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol.* 2011; doi:10.1016/j.jhep.2011.04.027

Poruchy funkce ledvin patří mezi nejčastější a nejzávažnější mimojaterní komplikace jaterní cirhózy. Přežití nemocných s jaterní cirhózou, u kterých dojde k selhání funkce ledvin, je ve srovnání s pacienty bez této komplikace významně zkráceno. Mezi čtyři nejčastější příčiny dysfunkce ledvin u těchto nemocných patří infekce (46 %), hypovolémie (32 %), hepatorenální syndrom (13 %) a parenchymové postižení ledvin (9 %) (Martín-Llahí et al., 2011). Hypovolémie je nejčastěji způsobena nadměrnou diuretickou léčbou, krvácením do trávicího traktu či jinými gastrointestinálními ztrátami. Jinou příčinou je výrazná nitrobřišní hypertenze navozená tenzním ascitem. U hepatorenálního syndromu je společným patofyziologickým rysem renální dysfunkce zvýšená retence sodíku a bezsolutové vody, hyponatrémie a renální vazokonstrikce jako důsledek portální hypertenze, splachnické vazodilatace a neefektivního cirkulujícího objemu (tzv. arteriální underfilling). Nefrologové jsou nejčastěji přizváni ke konsiliárnímu vyšetření právě k nemocným s hepatorenálním syndromem, hyponatrémií a refrakterním ascitem. Pohled nefrologa (korekce hemodynamických faktorů) může být odlišný od pohledu hepatologa (podání diuretik v léčbě refrakterního ascitu a edémů). Jednou z neuzavřených diskusí v léčbě těchto stavů je používání léčiv s vazokonstrikčním účinkem. Jejich volba je určována dostupností, v naší republice je preferenčním lékem analog vasopresinu terlipresin. Alternativou může být kontinuální intravenózní podávání noradrenalinu (pouze v podmínkách jednotek intenzivní péče) či perorální podání selektivně působícího agonisty α -adrenergních receptorů midodrinu. V předchozích studiích byla prokázána účinnost midodrinu na zlepšení renálních funkcí u pacientů s hepatorenálním syndromem a refrakterním ascitem (Angeli et al., 1998). Midodrin je díky možnosti perorálního podávání „atraktivním“ lékem k dlouhodobé léčbě výše uvedené skupiny pacientů. Autoři komentované studie přinášejí v předním hepatologickém časopise pilotní informace o jeho využitelnosti při dlouhodobém podávání.

Do zaslepené studie autoři zařadili 40 pacientů s jaterní cirhózou a refrakterním nebo rekurentním ascitem a se stabilními renálními funkcemi ($S_{\text{kreat}} < 132 \mu\text{mol/l}$). Nemocní byli randomizováni buď do skupiny léčené standardním způsobem ($n = 20$), nebo do skupiny, ve které jim byl podáván midodrin 7,5 mg až 8 hodin ($n = 20$). Standardní léčba v obou větvích představovala dietu s nízkým obsahem sodíku (2 g/den), kombinaci furosemidu (40–160 mg/den) a spironolaktonu (100–400 mg/den). Velkoobjemové paracentézy byly prováděny za substituce albuminem (8 g/1 litr ascitu) dle klinické potřeby. Refrakterní ascites byl definován jako ascites, který není možno mobilizovat. Rekurentní ascites byl definován jako tenzní ascites, který se vyvinul nejméně třikrát v průběhu 12 měsíců navzdory maximalizaci standardní léčby. Nemocní byli sledováni týdně v průběhu prvního měsíce a dále měsíčně do úmrtí nebo do doby šesti měsíců léčby. Primárním cílem studie byla kontrola ascitu, sekundárními sledovanými ukazateli pak renální

a jaterní funkce, encefalopatie a další komplikace cirhózy (hepatorenální syndrom, varikózní krvácení). Za kompletní odpověď bylo považováno vymizení ascitu, parciální odpověď byla definována nepotřebností paracentéz. Perzistence ascitu s potřebou odlehčovacími punkcemi byly považovány za selhání léčby. Léčba midodrinem vedla po třech měsících k významně lepší kontrole ascitu (selhání léčby bylo registrováno u 6,3 % pacientů užívajících midodrin a u 50 % pacientů ve standardně léčené skupině). Podávání midodrinu bylo spojeno se signifikantně vyšší diuretickou odpovědí a vyšší exkrecí natria. Pacienti léčení midodrinem měli ve srovnání se standardně léčenou skupinou vyšší střední arteriální tlak, nižší plazmatickou reninovou aktivitu a plazmatickou koncentraci aldosteronu po měsíci léčby. Léčba byla spojena s nižším srdečním výdejem a vyšší systémovou cévní rezistencí po třech měsících podávání midodrinu. Autoři nezaznamenali po třech měsících léčby žádné rozdíly v glomerulární filtraci a skóre MELD (model for end-stage liver disease). Obě skupiny se nelišily v ostatních komplikacích, přesto mortalita byla signifikantně nižší u pacientů léčených midodrinem (medián přežití ve skupině midodrinu byl 365 dní, ve skupině standardní léčby 90 dní, $p = 0,046$). V závěru autoři shrnují, že přidání midodrinu ke standardní léčbě refrakterního nebo rekurentního ascitu je díky hemodynamickým změnám účinnější než standardní léčba samotná, a to bez významných renálních a jaterních komplikací.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Studie je zajímavým klinickým pilotním projektem, který vyhodnocuje dopady dlouhodobého užívání vazokonstrikčně působícího midodrinu. Navzdory podnětným výsledkům však komentovaný projekt zůstane pouze vyslovenou hypotézou, neboť ani velikost souboru ani další metodologické aspekty (chybějí informace o dodržování standardní léčby, o dávkách diuretik v obou větvích v průběhu léčby, neurohumorální odpověď je monitorována pouze v prvním měsíci, řada výsledků má transitorní charakter, mortalitní data mohou být při daném počtu pacientů náhodným výsledkem, nejsou vysvětleny příčiny úmrtí ve skupinách) neumožňují pro praxi formulovat přesvědčivé závěry. K jejímu komentování jsme se rozhodli z jiného důvodu. Studie představuje názornou platformu pro společnou diskusi mezi nefrologem a hepatologem. Prototypem poškození ledvin u pacientů s cirhózou je hepatorenální syndrom. Ten je charakterizován funkčním selháním ledvin u pacientů s pokročilou jaterní lézí (obvykle cirhózou) a portální hypertenzí. Za hlavní mechanismus vzniku hepatorenálního syndromu je považována intrarenální vazokonstrikce, která je kompenzatorním důsledkem splachnické vazodilatace a relativního nepoměru mezi kapacitou a náplní systémové cirkulace. Klinicky se projevuje poklesem glomerulární filtrace, retencí natria a rozvojem oligurie, která je často rezistentní k diuretikům. Hepatorenální syndrom je potenciálně reverzibilní stav a většinou se nerozvine bez přítomnosti ascitu. Tradičně se dle rychlosti rozvoje akutního poškození ledvin dělí na dva typy. První typ je rychle progredující renální selhání, kdy dojde k dvojnásobnému zvýšení sérové koncentrace kreatininu dosahující alespoň $221 \mu\text{mol/l}$ v průběhu dvou týdnů. Vyvolávajícími faktory tohoto typu hepatorenálního syndromu je často spontánní bakteriální peritonitida, krvácení do gastrointestinálního traktu a hypovolémie při nadměrné

diuretické léčbě ascitu. Druhý typ je definován pozvolnějším rozvojem (týdny, měsíce) a je většinou spojen s přítomností refrakterního ascitu a dlouhodobou stabilizovanou poruchou funkce ledvin. Neléčený hepatorenální syndrom má velmi špatnou prognózu, medián přežití je dva až tři týdny u I. typu a šest měsíců u II. typu.

Diagnostická kritéria pro hepatorenální syndrom (Arroyo et al., 1996) se opírají o přítomnost cirhózy s ascitem, sérovou koncentrací kreatininu $> 133 \mu\text{mol/l}$, absencí poklesu koncentrace kreatininu po nejméně dvou dnech od vysazení diuretik a volumexpanze albuminem, nepřítomnost šoku či nefrotoických inzultů a chybění známek parenchymového poškození ledvin (proteinurie, hematurie, abnormální renální ultrasonografie).

Přístup nefrologa v léčbě akutní i chronické renální dysfunkce u pacientů s pokročilým onemocněním jater musí být komplexní (Arroyo et al., 2011). Při volbě terapie je nutno vzít v úvahu následující faktory:

1. Vždy vyloučit a agresivně léčit přítomnost infekce, především spontánní bakteriální peritonitidu, která je ve 30 % komplikována rozvojem hepatorenálního syndromu I. typu.
2. Vyhodnotit stav volémie a hemodynamiky. Cirkulační dysfunkce (hypotenze, redukce efektivního cirkulujícího objemu) je významně umocněna za přítomnosti infekce, při krevních ztrátách či při nadměrné diuretické léčbě. Samotná diuretická léčba však obvykle k závažné poruše funkce ledvin nevede a je častou chybou připisovat příčinu selhání ledvin pouze používání diuretik, bez pátrání po dalších příčinách. Navíc je tato příčina rychle reverzibilní při ukončení podávání diuretik a příslušné náhradě krevního objemu. Postupem volby při korekci hemodynamických změn za hospitalizace je léčba hypovolémie albuminem (1 g/kg/den úvodní dávka, dále 20–40 g/den) a korekce splachnické vazodilatace terlipresinem (0,5–1 mg každých 4–6 hodin, dávku lze navýšit na 2 mg každých 4–6 hodin po dobu až 14 dní, CAVE: snižuje sérové koncentrace sodíku). Komentovaná studie je názorným příkladem, jak léčba vazopresorem příznivě zasahuje do neuroendokrinní odpovědi. Cílem je snížení sérové koncentrace kreatininu pod $133 \mu\text{mol/l}$.
3. Snížit nitrobřišní hypertenzi velkobjemovou paracentézou za korekce hypovolémie (albumin 8 g/l ascitu).
4. Vyloučit z medikace všechny nefrotoické léky (nesteroidní antiflogistika, nefrotoická antibiotika, kontrastní látky).

U plně rozvinutého hepatorenálního syndromu je jedinou definitivní léčbou transplantace jater. Přemostující léčbou je kromě podávání terlipresinu zvážení zavedení TIPS a náhrada funkce ledvin některou z dostupných metod. Samotná náhrada funkce ledvin však nezlepšuje přežití těchto nemocných.

Komentovaná studie nepřináší definitivní důkaz o účinnosti a bezpečnosti midodrinu v léčbě poruch renálních funkcí, které provázejí pacienty s jaterní cirhózou. Na druhou stranu svými výsledky rozšiřuje naše omezené léčebné armamentarium zejména pro ty situace, kde intravenózní a dlouhodobé podávání terlipresinu není možné.

Literatura

- Angeli P, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.
- Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164–176.
- Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:517–526.
- Martin-Llahí M, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488–496.

Boření mýtu: použití blokátorů renin-angiotensinového systému u aterosklerotické renovaskulární choroby

Chrysoschou C, Foley RN, Young JF, et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]

Řada lékařů je značně zdrženlivá v používání léčiv blokujících systém renin-angiotensin v rutinní léčbě pacientů s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu. Je přitom paradoxem, že právě tato skupina pacientů patří mezi ty, kteří mají největší prospěch z kardiovaskulárního a renálního protektivního účinku zprostředkovaného zablokováním renin-angiotensinové osy. Důvodem této „terapeutické zdrženlivosti“ je především obava z možného akutního zhoršení renální funkce. Autoři referované studie si vytyčili za úkol prostudovat, zda mohou být léčiva blokující systém renin-angiotensin bezpečně používána u pacientů s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu a zda skutečně jejich aplikace vede ke zhoršení prognózy těchto nemocných.

Šlo o rozsáhlou prospektivní observační studii zahrnující všechny pacienty s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu, kteří byli v letech 1999–2009 odesláni k vyšetření na pracoviště autorů se spádovou oblastí cca 1,5 milionu obyvatel. Tíže renovaskulární choroby aterosklerotického původu byla definována podle stupně stenózy renální tepny zjištěné při vstupním angiografickém vyšetření, a sice jako stenóza renální tepny $< 60 \%$, stenóza renální tepny $> 60 \%$ a unilaterální či bilaterální postižení. Sledována byla základní klinická data (kouření, hypertenze, výskyt předcházejících kardiovaskulárních příhod), základní laboratorní hodnoty (kreatinin v séru, eGF, kvantitativní proteinurie/24 h) a medikace pacienta. Následné sledování pacienta bylo prováděno na základě jeho ročních prohlídek, které byly provedeny buď ambulantně, či jako součást jakékoli hospitalizace. Mimo změn zmíněných laboratorních hodnot byla zaznamenána nově zahájená léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) či blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II (ARB), intolerance těchto léčiv, výskyt nových kardiovaskulárních příhod (nově vzniklá angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, revaskularizační výkon na koronárních či periferních tepnách a hospitalizace pro městnavé srdeční selhání, ischemickou chorobu dolních končetin či cévní mozkovou příhodu) a konečně i vstup do chronické dialyzační léčby a mortalita.

Celkem bylo zahrnuto 634 pacientů, z nichž u 621 byla zajištěna data ze sledování. Průměrný věk činil 71,3 roku, 63 % bylo mužů, 33 % mělo diabetes 2. typu, 84 % bylo léčeno pro arteriální hypertenzi, 44 % pro ischemickou chorobu srdeční a 32 % pro ischemickou chorobu dolních končetin. U 38 % pacientů byla zjištěna stenóza renální tepny $> 60 \%$, 10,5 % mělo bilaterální stenózu renální tepny $> 60 \%$ nebo úplnou okluzi renální tepny. Celkem 54 % pacientů bylo vstupně léčeno látkami blokujícími systém renin-angiotensin a bylo zjištěno, že tito pacienti byli mladší, s vyšší prevalencí hypertenze, diabetem, méně kouřili, s vyšší vstupní eGF, častěji s léčbou statinem či antiagregační terapií, ale nebyla zjištěna závislost mezi závažností stenózy renální tepny a pravděpodobností léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin. U 11 % pacientů byla vstupně zjištěna anamnéza předcházející intolerance léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin.

Medián následného sledování činil 3,1 roku (v rozsahu 0,2–10,6 roku). V prospektivním sledování byla zjištěna vysoká tolerance léčiv blokujících systém renin-angiotensin, a to u 357 (92 %) z 378 pacientů, kterým byla nově podána léčiva blokující systém renin-angiotensin, z čehož u 54 z 69 pacientů (78 %) šlo o případy s bilaterální stenózou renální tepny > 60 % nebo úplnou okluzí renální tepny. Důvody k přerušení podávání léčiv blokujících systém renin-angiotensin představovalo akutní selhání ledvin (n = 4), zhoršení renální funkce (11), hyperkalémie (2), kašel (1), alergické reakce (4). U 4 z 21 pacientů, kteří ve sledovaném období netolerovali nové podání léčiv blokujících systém renin-angiotensin, byl proveden revaskularizační výkon, jenž umožnil následné bezpečné použití léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin. Pokud jde o prognostické parametry této léčby, v provedené mnohorozměrné časově adjustované analýze byla zjištěna signifikantně nižší pravděpodobnost úmrtí (HR 0,61 [0,40–0,91]; p = 0,02) ve skupině nově léčených látkami blokujícími systém renin-angiotensin, jejichž medián přežití činil 73 měsíců (vs. 65 měsíců u neléčených). Tento účinek léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin přetrvával i po sjednocení všech cílových parametrů (úmrtí, dialýza, kardiovaskulární příhody) (HR 1,636; IS 1,200–2,232; p = 0,002).

Autoři studie uzavírají, že léčiva blokující systém renin-angiotensin byla dobře tolerovaná, a to dokonce i u pacientů s těžkým stupněm stenózy renální tepny, a že tato léčba snížila mortalitu v početně rozsáhlé skupině pacientů s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu. Doporučují proto, že pokud neexistují absolutní kontraindikace k léčbě látkami blokujícími systém renin-angiotensin, měla by u všech těchto pacientů být zvážena. Současně v případě rozvoje intolerance léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin by měl být zvážen revaskularizační výkon, který by umožnil její opětovné podání.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Aterosklerotická renovaskulární choroba patří mezi jedno z nejčastějších onemocnění ledvin, jehož výskyt se významně zvyšuje s věkem pacienta. Podle různých statistik (Kalra et al., 2010) je jeho incidence 3,09 případů na 1 000 pacientů-roků u populace seniorů ve Spojených státech amerických. Aterosklerotická renovaskulární choroba je dále významně sdružena s přítomností arteriální hypertenze, chronickým onemocněním ledvin a s výskytem dalších extrarenálních komplikací aterosklerotického postižení cév. Je tedy celkem zřejmé, že prognóza těchto pacientů je obecně špatná – mají třikrát vyšší mortalitu než pacienti bez aterosklerotické renovaskulární choroby a v případě dialyzační léčby dosahuje jejich roční mortalita 36 % (Guo et al., 2007).

Z mnoha různých studií vyplývá jasný důkaz o tom, že léčba látkami blokujícími systém renin-angiotensin, tj. inhibitory ACE či ARB, je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nezastupitelná (Ihle et al. 1996). Panuje obecný konsensus, že tato léčba vykazuje specifický renoprotektivní účinek, a proto je její použití vyjádřeno ve všech odborných doporučeních léčebných postupů (Casas et al., 2005). Randomizované kontrolované studie prokázaly na úrovni stupně evidence 1, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, a zejména u těch s proteinurií, vede léčba inhibitory ACE/ARB k signifikantnímu zpomalení progresu renální insuficience a snížení proteinurie, navíc s pozitivními souvislostmi danými současným snížením krevního tlaku (Jafar et al., 2001). Pacienti s aterosklerotickou renovaskulární chorobou vykazují významnou polymorbiditu, zejména kardiovaskulár-

ní, jak bylo uvedeno výše. Je tedy mnoho důvodů, proč by tito pacienti měli mít prospěch ze zavedení léčiv blokujících systém renin-angiotensin, jak bylo koneckonců prokázáno např. ve studiích HOPE, EUROPA či nejnověji ve studii PEACE (Solomon et al., 2006). Tato léčba vedla nejenom ke zlepšení hodnot krevního tlaku, zejména v případě selhání léčby jinými třídami antihypertenziv, ale byla účinná i při podání nízkých léčebných dávek (Goldsmith et al., 2000). Podanalýza skupiny pacientů s aterosklerotickou renovaskulární chorobou a eGF < 1,0 ml/s provedená ve studiích HOPE a EUROPA prokázala účinnost léčby inhibitory ACE v prevenci výskytu kardiovaskulárních příhod bez zvýšeného výskytu akutního zhoršení renální funkce. Na druhou stranu je zřejmé, že v široké obci odborníků i všeobecných lékařů trvá obava z nežádoucích účinků léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin (zhoršení renální funkce, vývoj hyperkalémie). Navíc prakticky ve všech souhrnech údajů (SPC) pro inhibitory ACE/ARB je zřetelně stanoveno, že tyto léky jsou kontraindikovány v případě bilaterální stenózy renální tepny či stenózy renální tepny u solitární ledviny.

Z obecného pohledu použití léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin lze ještě zdůraznit čtyři body. Prvním je indikace k ukončení podávání léčby dle tíže elevace hodnot kreatininu v séru, resp. tíže zhoršení renální funkce. Podle přehledu zpracovaného na základě výsledků 12 studií (Ahmed et al., 2002) bylo uzavřeno, že touto hranicí je zvýšení kreatininu v séru o > 30 % oproti vstupním hodnotám. Podobně by mělo dojít i k paralelnímu zhoršení eGF a následnému zlepšení obou parametrů po ukončení léčby (resp. návratu ke vstupním hodnotám), které nepřímo potvrdí souvislost zhoršení s léčbou látkami blokujícími systém renin-angiotensin (Bakris et al., 2000). Tato data však ve sledované studii nejsou k dispozici. Druhým bodem je titrace dávek léčiv blokujících systém renin-angiotensin podle úrovně vstupní renální insuficience. Ani k tomuto se autoři studie nevyjadřují. Třetím bodem může být nesprávné hodnocení intolerance léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin, kdy důvodem zhoršení sledovaných parametrů je dehydratace pacienta s následnou zhoršenou perfuzí ledvin (průjem, neadekvátní léčba diuretiky) či použití potenciálně nefrotoxicke medikace (typicky medikace nesteroidními antiflogistiky). Konečně, tato studie mj. ukázala, jak je důležité průběžné sledování klinického stavu pacienta i jeho biochemických hodnot při léčbě látkami blokujícími systém renin-angiotensin.

Literatura

- Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? J Am Geriatr Soc 2002;50:1297–1300.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000;160:685–693.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005;366:2026–2033.
- Goldsmith DJ, Reidy J, Scoble J. Renal arterial intervention and angiotensin blockade in atherosclerotic nephropathy. Am J Kidney Dis 2000;36:837–843.
- Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. Circulation 2007;115:50–58.
- Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. Am J Kidney Dis 1996;27:489–495.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med 2001;135:73–87.
- Kalra PA, Guo H, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. Kidney Int 2010;77:37–43.
- Solomon SD, Rice MM, Jablonski A, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. Circulation 2006;114:26–31.

Je prednison lepší než tamoxifen v léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy?

Vaglio A, Palmisano A, Alberici F et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:338–346.

Retroperitoneální fibróza je poměrně vzácné onemocnění, pro které je typická tvorba fibrosklerotizující masy zánětlivého charakteru v oblasti retroperitonea, která velmi těsně naléhá na tkáň a orgány zde uložené, zejména aortu, ilické tepny a močovody. Dvě třetiny postižených jedinců nemají detekovatelnou žádnou vyvolávající noxu, která by onemocnění spustila (idiopatická forma), u ostatních lze vystopovat vyvolávající příčinu, jako např. použití léků (methysergid, beta-blokátory, methylropa, námelové alkaloidy nebo hydralazin), nádory, infekce (zejména tuberkulóza), stav po radioterapii retroperitoneální oblasti a vzácná onemocnění, jako Erdheimova-Chesterova choroba (známá též jako polyostotická sklerotická histiocytóza; je to vzácné onemocnění charakterizované abnormálním množstvím histiocytů nebo tkáňových makrofágů v kostní dřeni a generalizovanou sklerózou dlouhých kostí) či některé autoimunity (sarkoidóza, granulomatózní formy vaskulitid, ale i systémový lupus erythematoses či Crohnova choroba) (Vaglio, 2006; Corradi, 2007; Vaglio, 2003). V poslední době se objevily i práce, které jako vyvolávající příčinu onemocnění detekovaly expozici nemocného azbestu. Onemocnění má klasicky dvě fáze – akutní celulární zánět a chronickou fibrózu. Histologický obraz u idiopatické retroperitoneální fibrózy je tvořen fibrózou s různým poměrem kolagenních vláken a vřetenovitých buněk, a disperzním zánětlivým infiltrátem tvořeným lymfocyty, plasmocyty a nečátnými eosinofily, s případnou tvorbou sekundárních lymfatických folikulů. Jako poměrně spolehlivý diferenciálně diagnostický znak se jeví přítomnost perivaskulárních lymfocytárních agregátů. Klinicky se onemocnění manifestuje abdominálními bolestmi, zácpou, někdy únavou, ztrátou hmotnosti, bolestmi v testes či klaudikacemi dolních končetin. V 60–80 % případů lze detekovat obstrukci močovodů s hydronefrózou, ne zřídka vedoucí až k selhání ledvin (Scheel, 2009). Léčba idiopatické retroperitoneální fibrózy je stále empirická, jelikož u tohoto vzácného onemocnění neexistují velké randomizované studie. Navíc jsou popsány spontánní regrese onemocnění či jeho nezávažný průběh, které nevyžadují specifickou léčbu. Nejčastěji používanou léčbou jsou kortikosteroidy, ale přesné dávkování a délka podávání jsou závislé na lokálních zvycích. Vyšší dávky kortikosteroidů většinou vedou k navození remise onemocnění, problém ale představuje dlouhodobá udržovací terapie.

Primárním cílem otevřené prospektivní randomizované studie bylo porovnat účinnost prednisonu oproti tamoxifenu v prevenci relapsů onemocnění u nově diagnostikovaných nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou (sekundarita byla pečlivě vylučována), u kterých byla navozena remise indukční terapií vysokými dávkami prednisonu (1 mg/kg/den; maximálně však 80 mg). Z původně vybraných 52 nemocných jich bylo nakonec zařazeno 39; studii ukončilo 17 nemocných randomizovaných k udržovací léčbě prednisonem a 16 nemocných k tamoxifenu. Udržovací léčba trvala osm měsíců, následné sledování 18 měsíců. Pokud byla před zahájením léčby zjištěna obstrukce v močových cestách, byla tato invazivně ošetřena (uretrální stent, nefrostomie či ureterolýza). Léčba vysokými dávkami prednisonu trvala

měsíc, poté se stav přehodnotil a pokud nemocný dosáhl remise onemocnění (vymizení klinických symptomů, normalizace či snížení na méně než 30 % oproti vstupním hodnotám u FW a koncentrací C-reaktivního proteinu), byla provedena randomizace na nižší dávky prednisonu (0,5 mg/kg/den po dobu jednoho měsíce; 0,25 mg/kg/den 2. a 3. měsíc; 0,20 mg/kg/den 4. měsíc; 0,15 mg/kg/den 5. měsíc; 7,5 mg/den 6. měsíc; 5 mg/den 7. měsíc a 2,5 mg/den 8. měsíc) či tamoxifen (0,5 mg/kg/den, max. 40 mg/den). Pokud došlo k jen parciálnímu účinku léčby, pokračovalo podávání vysokých dávek prednisonu další měsíc. Kromě laboratorních testů se účinnost léčby monitorovala také zobrazovacími metodami (CT či MR; vždy stejná metoda u daného nemocného z důvodu možnosti srovnání nálezů). Relaps byl definován jako návrat či nové objevení klinických symptomů, hydronefrózy či rozšíření masy v retroperitoneu o ≥ 20 % oproti začátku onemocnění. Zvýšení FW a koncentrace C-reaktivního proteinu o ≥ 50 % oproti období z remise spolu s některým z výše uvedených kritérií podporovalo vznik relapsu. Sekundární cíle studie zahrnovaly změny v renální funkci (eGF pomocí MDRD), FW, koncentrací C-reaktivního proteinu a šíře masy v retroperitoneu. Statisticky byla studie koncipována tak, že bylo potřeba alespoň 18 nemocných v každé skupině, aby bylo možno s 80% silou detekovat rozdíl ve frekvenci relapsů na úrovni 5 % u prednisonu a na úrovni 50 % ve skupině s tamoxifinem.

Skupiny se nelišily v základních charakteristikách včetně laboratorních testů. Primární cíl studie – relaps – byl dosažen po skončení udržovací léčby u jednoho nemocného (6 %) ve skupině s prednisonem a u sedmi nemocných (39 %) ve skupině s tamoxifinem (rozdíl –33 % [95% IS –58 až –8 %, $p = 0,0408$]). Podobných výsledků v počtu relapsů bylo dosaženo i v prodlouženém sledování za dalších 18 měsíců (tedy 26 měsíců po randomizaci): 17 % u skupiny s prednisonem a 50 % u skupiny s tamoxifinem (rozdíl –33 % [95% IS –62 až –3 %, $p = 0,0372$]).

V sekundárních výsledných ukazatelích se obě skupiny nelišily v celém období 9.–26. měsíce studie. Dle očekávání byl zaznamenán větší výskyt nežádoucích účinků u skupiny léčené prednisonem v porovnání s tamoxifinem (cushingoidní facies, $p = 0,0116$; hypercholesterolemie, $p = 0,0408$).

Závěrem autoři konstatovali, že léčba prednisonem je účinnější v prevenci relapsu u nemocných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou v porovnání s tamoxifinem. I přes určitá úskalí léčby (nežádoucí účinky) zůstává podávání kortikosteroidů (resp. prednisonu) v udržovací léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy léčbou první volby.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Nesporným pozitivem komentované studie je skutečnost, že šlo o prospektivní, randomizovanou studii, která porovnávala dva různé způsoby udržovací léčby u idiopatické retroperitoneální fibrózy, což je u takto vzácně se vyskytujícího onemocnění velmi obtížné. Velké procento navozených remisí po indukční léčbě bylo nepochybně dáno tím, že nemocní byli léčeni poměrně vysokou dávkou prednisonu v denním intervalu, zatímco dosud nejčastěji doporučované schéma ve studii Kardara a spol. (Kardar, 2002) bylo 60 mg prednisonu podávaného obden. Denní aplikace prednisonu může být také důvodem poměrně četného výskytu nežádoucích účinků kortikosteroidů v komentované studii. Za určitý nedostatek studie lze považovat skutečnost, že dosažení remise po indukční léčbě bylo posuzováno jen dle klinických a laboratorních parametrů, ale nebyla prováděna

kontrola zobrazovacími metodami (CT, MR). Ta se prováděla až po čtyřech měsících od randomizace, a tudíž nelze vyloučit, že u některých nemocných, kteří laboratorně vykazovali známky remise a následně byli zařazeni do skupiny s tamoxifenem, nemuselo dojít k požadovanému zmenšení retroperitoneální masy. Autoři to zdůvodňovali obavou vyplývající z rizik při příliš častém provádění těchto procedur (velké dávky radiace, podávání kontrastní látky). Tím, že studie probíhala v letech 2000 až 2006, lze do značné míry také vysvětlit, že k posouzení metabolické aktivity procesu nebylo prováděno vyšetření pozitronovou emisní tomografií, které by mohlo pomoci odlišit reziduální, fibrózní změny od ložisek s přetrvávající zánětlivou aktivitou. V současné době bychom toto vyšetření jednoznačně měli včlenit do monitorace onemocnění.

Riziko relapsu při léčbě tamoxifenem v komentované práci bylo srovnatelné s frekvencí relapsů v jiných studiích, kde se tamoxifen podával (rozptýl od 11 do 72 %). I přes větší riziko relapsu v porovnání s prednisonem bude mít ale tamoxifen i nadále svoje místo v léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy zejména tam, kde je podávání kortikosteroidů problematické z jiných důvodů (dekompensovaný diabetes mellitus, těžká osteoporóza, závažná hyperlipidémie apod.). Ne zcela jasně zodpovězenou otázkou zůstává, jak u tohoto imunitně navozeného onemocnění se zánětlivým infiltrátem může tamoxifen, jako blokátor estrogenních receptorů, fungovat. Nejde pravděpodobně o antiestrogenní účinek, ale o potlačení vazby TGF- β (transformující růstový faktor β) či EGF (epidermální růstový faktor) na jejich receptory, což zabraňuje nárůstu infiltrátu (Sobotka, 2006).

U idiopatické retroperitoneální fibrózy, která nereaguje dostatečně na podávání kortikosteroidů, je nutno vždy vyloučit jiné formy retroperitoneální fibrózy, jako jsou chronické formy periaortitidy, jejichž příčina může být zánětlivá (např. u vaskulitid či infekčních onemocnění jako tuberkulóza), či perianeurysmatické postižení aorty. V poslední době se také jako podskupina idiopatické retroperitoneální fibrózy vyčleňuje forma, kde je histologicky prokázána přítomnost infiltrátu obsahujícího plasmocyty secernující IgG₄. Původně byl tento typ infiltrátu popsán u nemocných s opakovanými atakami pankreatitidy, dnes se ale ukazuje, že onemocnění s těmito rysy je více a přesná vazba mezi nimi není příliš jasná (Smyrk, 2011). V každém případě čtyři nemocní, u kterých byl v komentované studii tento infiltrát histologicky prokázán, velmi dobře reagovali na podávání kortikosteroidů.

Kromě tamoxifenu se v udržovací a steroid-sparing léčbě u idiopatické retroperitoneální fibrózy mohou použít i další léčiva – klasická imunosupresiva, jako cyklofosfamid, azathioprin a mykofenolát mofetil. Kasuistická data popisují pozitivní účinek i při léčbě methotrexátem či cyklosporinem A (Kašík, 2008).

Literatura

- Kardar AH, et al. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002;168:550–555.
- Kašík J, Kolombo I, Porš J, et al. Primární retroperitoneální fibróza – morbus Ormond. *Urolog pro Praxi* 2008;9:128–132.
- Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72:742–753.
- Scheel PJ, Jr., Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine* 2009;88:202–207.
- Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:74–79.
- Sobotka R, Hanuš T. Primární retroperitoneální fibróza. *Urolog pro Praxi* 2006;4:156–159.
- Vaglio A, Corradi D, Maneti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic pariaortitis: a prospective study. *AJKD* 2003;114:454–462.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367:241–251.

Angiotensin II vyvolává glomerulosklerózu přímým poškozením podocytů

Fukuda A, et al. Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli causes progression of end stage kidney disease. *Kidney Int* 2011. doi: 10.1038/ki.2011.306.

Nyní již 30 let stará teorie Barry Brennera předpokládá (Brenner et al., 1982; Brenner et al., 1996), že hlavním důvodem progresu chronické renální insuficience je glomerulární hypertenze vyvolaná intrarenální aktivací systému renin-angiotensin a angiotensinem II stimulovanou preferenční kontrakcí glomerulární eferentní arterioly. Význam aktivace angiotensinu II pro progresi chronické renální insuficience potvrdila řada randomizovaných kontrolovaných studií, které prokázaly příznivý vliv inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II na průběh chronického onemocnění ledvin u diabetiků i pacientů bez diabetu.

Glomerulární hypertenze ale pravděpodobně není jediným a dokonce ani nejdůležitějším mechanismem přispívajícím k progresi chronické renální insuficience. Řada studií v posledních dvaceti letech prokázala souvislost mezi deplecí podocytů a progresí chronické renální insuficience u diabetiků i pacientů s primárními glomerulopatiemi (Pagtalunan et al., 1997; Kriz et al., 1998). I když není jasný přesný mechanismus vzniku deplece podocytů ani mechanismus, kterým deplece podocytů vyvolává glomerulosklerózu, předpokládá se, že vzhledem k omezené proliferční schopnosti podocytů mohou být oblasti glomerulární bazální membrány obnažené díky zániku podocytů (apoptózou) přechodně kryty zbývajících hypertrofujících podocytů, které pak rovněž podléhají apoptóze v důsledku přetížení. Dochází pak ke vzniku adhezí mezi glomerulární bazální membránou a Bowmanovým pouzdrům s následnou progresí zprvu fokální a posléze globální glomerulosklerózy. Při dosažení určitého stupně deplece podocytů má proto tato deplece progresivní a ireverzibilní charakter. V experimentu bylo možno prokázat, že ztráta cca 40 % podocytů je vždy spojena s progresivní glomerulosklerózou (Wharram et al., 2005).

V komentovaném článku se Fukuda a spol. zaměřili na vliv inhibice systému renin-angiotensin (kombinací enalaprilu a losartanu) na progresivní ztrátu podocytů a vývoj terminálního selhání ledvin v několika experimentálních modelech chronické renální insuficience. Použili model puromycin aminonukleosidové nefropatie (který se podobá fokálně segmentální glomeruloskleróze u lidí), 5/6 nefrektomie a selektivní deplece cca 30–40 % podocytů navozené u potkanů s podocytů transgenními pro receptor pro toxin *Corynebacterium diphtheriae* podáním difterického toxinu. Vliv enalaprilu a losartanu sledovali pomocí kalkulace počtu podocytů v glomerulech, měřením plochy glomerulární bazální membrány kryté podocytů (pomocí GLEPP-1, markeru specifického pro podocyty) a sledováním mRNA pro podocin a nefrin v moči.

Podání difterického toxinu navodilo v glomerulech transgenních potkanů během čtyř týdnů depleci cca 40 % podocytů. Během následujících devíti týdnů došlo u těchto potkanů již bez expozice difterickému toxinu (v důsledku tzv. „destabilizace“ glomerulů) k další progresivní ztrátě až 80 % podocytů, která byla provázena obdobným poklesem podocytů kryté plochy bazální membrány a trvalou proteinurií, zvýšenou mRNA pro podocin v moči a zvýšeným poměrem močové mRNA pro podocin a nefrin. Podobné změny bylo možno prokázat i v modelu nefropatie navozené puromycin aminonukleosidem a 5/6 nefrektomií.

Preventivní podání kombinace enalaprilu a losartanu glomeruly „restabilizovalo“, snížilo proteinurii, další ztráty podocytů a snížilo exkreční mRNA pro podocin do moči a poměr močové mRNA pro podocin a nefrin. Přerušování podávání enalaprilu a losartanu (8 týdnů po primárním inzultu) ale vedlo opět ke zvýšeným ztrátám podocytů, vzestupu proteinurie a močové exkrece mRNA pro podocin. Preventivní podávání antihypertenzní terapie neovlivňující systém renin-angiotensin (kombinace hydralazinu, reserpinu a hydrochlorothiazidu) nemělo na „destabilizaci“ glomerulu žádný vliv. Restabilizace glomerulu (a ochrany podocytů) bylo tedy možno dosáhnout pouze specifickou inhibicí systému renin-angiotensin.

Tento „stabilizační“ účinek byl nezávislý na antihypertenzním účinku enalaprilu a losartanu, a i když vliv hemodynamických změn v glomerulech (pokles intraglomerulárního tlaku) nelze zcela vyloučit, souvisel pravděpodobně s přímou inhibicí účinku angiotensinu II na podocyty.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentovaném článku tedy autoři ukázali, že inzult, který navodí kritický stupeň deplece podocytů (ztráta cca 40 % glomerulů) „destabilizuje“ glomerulus s následnou progresivní deplecí dalších podocytů a vývojem glomerulosklerózy a terminálního selhání ledvin. Těto autonomní (na primárním podnětu nezávislé) ztráty podocytů lze zabránit dlouhodobou (trvalou) bloádou systému renin-angiotensin. I když komentovaná studie nevylučuje možné hemodynamické účinky bloády systému renin-angiotensin, pravděpodobnější je přímý účinek angiotensinu II na podocyty, i když jeho mechanismem se komentovaná práce nezabývala. Působení angiotensinu na podocyty je ale zřejmě velmi komplexní.

Podocyty exprimují receptory AT_1 a AT_2 a zvýšená podocytární exprese receptoru AT_1 způsobuje glomerulosklerózu (Hoffmann et al., 2004). Angiotensin II v buněčné kultuře ovlivňuje podocytární cytoskeleton a snižuje expresi nefrinu – klíčového proteinu membrány mezi výběžky podocytů. Přesný mechanismus, jakým angiotensin II poškozuje podocyty ale stále není jasný. Recentně publikovaná práce (Matsusaka et al., 2010) ukázala, že angiotensin II poškozuje i podocyty s vyřazenými receptory AT_1 pro angiotensin II. Účinek angiotensinu II na podocyty by tak mohl být buď nepřímý, nebo zprostředkovaný receptory AT_2 , které podocyty rovněž exprimují.

Recentní studie ukázaly, že angiotensin II zvyšuje v kultivovaných podocytech expresi kationového kanálu TRPC6, jehož aktivační mutace vyvolává u lidí hereditární fokálně segmentální glomerulosklerózu (Nijenhuis et al., 2011). Infuze angiotensinu II zvyšuje glomerulární expresi TRPC6 také in vivo. Aktivace TRPC6 prostřednictvím angiotensinu II je spojena se vstupem kalciových iontů do podocytů a aktivací kalcineurinu (na kalcium dependentní proteinové fosfatázy) a jeho substrátu, transkripčního faktoru NFAT (nuclear factor of activated T cells). Tímto mechanismem je pozitivní zpětnou vazbou zvýšena exprese TRPC6. Cyklosporin inhibuje kalcineurin a tím snižuje expresi TRPC6 v experimentálním modelu FSGS (adriamycinové nefropatii) s poklesem proteinurie. Mutace vedoucí k trvalé aktivaci NFAT zvyšuje expresi TRPC6 a vyvolává těžkou proteinurii. Proteinurii a FSGS lze aktivovat i u dospělých myši s kondicionální indukci NFAT (Wang et al., 2010). Aktivace NFAT vede také k aktivaci Wnt6 a Fzd9 a při delším trvání ke snížení podocytární exprese podocinu, nefrinu a synaptopodinu. Antiproteinurický účinek cyklosporinu u neimunitně podmíněných glomerulopatií (včetně např. Alportova syndromu) lze tak vysvětlit sníženou podocytární

expresí TRPC6, normalizací exprese proteinů membrány mezi výběžky pedicel podocytů (slit diaphragm) a stabilizací podocytárního aktinového cytoskeletu. Je zřejmé, že přímá inhibice TRPC6 by mohla mít výrazný antiproteinurický a renoprotektivní účinek.

Metabolismus angiotensinu I v podocytech je ale mnohem komplikovanější a podocyty vytvářejí také velká množství angiotensinu (I–VII), který působí na svůj specifický receptor c-mas a blokuje některé účinky angiotensinu II (Velez et al., 2007). V současné době ale nevíme, zda podocyty c-mas exprimují. Není také jasné, zda podocyty exprimují zcela recentně objevený nový angiotensin podobný peptid angioprotektin (Jankowski et al., 2011), který je zřejmě silnějším agonistou c-mas než angiotensin (I–VII). Nízkomolekulární aktivátory c-mas by také mohly stabilizovat podocyty a působit antiproteinuricky a renoprotektivně.

Zájem o angiotensin II tedy ani po několika desítkách let neutuchá. Nedávné studie přinášejí kromě lepšího pochopení mechanismů nepříznivého působení angiotensinu II na ledviny také naději, že další terapeutické intervence (inhibice TRPC6, aktivace c-mas) mohou potencovat renoprotektivní účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II.

Literatura

- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774–1777.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.
- Jankowski V, Tolle M, Santos RAS, et al. Angiotensin II-like peptide with vasodilatory effects. *FASEB J*. 2011;25:2987–95. Epub 2011 May 31.
- Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687–697.
- Matsusaka T, Asano T, Niimura F, et al. Angiotensin receptor blocker protection against podocyte-induced sclerosis is podocyte angiotensin II type 1 receptor-independent. *Hypertension* 2010;55:967–973.
- Nijenhuis T, Sloan AJ, Hoenderop JGJ, et al. Angiotensin II contributes to podocyte injury by increasing TRPC6 expression via and NFAT-mediated positive feedback signaling pathway. *Am J Pathol* 2011;179:1719–1732.
- Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–348.
- Velez JC, Bland AM, Arthur JM, et al. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F398–F407.
- Wang Y, Jarad G, Tripathi P, et al. Activation of NFAT signaling in podocytes causes glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1657–1666.
- Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2941–2952.

Cílená redukce pokročilé glykace zlepšuje renální funkci v obezitě

Harcourt BE, Sourris KC, Coughlan MT, et al. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney Int* 2011, 80:190–198.

Obezita je významným rizikovým faktorem v populaci a její následné komplikace zahrnují renální a kardiovaskulární postižení. V letech 2010–2030 se očekává dramatický vzestup případů rozvinuté obezity až o 50 %. V souladu s doporučením Mezinárodní diabetologické federace jsou připravována opatření zaměřená na změny dietního a životního stylu a cenově dostupné postupy v prevenci a zpomalení rozvoje komplikací diabetu 2. typu včetně obezity a zvýšeného rizika ledvinových onemocnění. Oproti dřívějším nálezům se nyní odhaduje, že u 30–50 % nemocných s diabetem 2. typu se vyvine diabetická nefropatie. Je také dobře známo, že životní styl spojený s příjmem diety o vysokém obsahu saturených tuků a tepelně upravené potravy se významně podílí na rozvoji obezity, i když přesný mechanismus dosud nebyl plně

objasněn. Tuhy v dietě a tepelně upravené potraviny obsahují extrémně vysoké množství konečných produktů glykace (advanced glycation endproducts, AGE). Tyto molekuly zvyšují chuť potravin, snižují jejich kazuivost a prodlužují trvanlivost. Zvýšený dietní příjem AGE s jejich následnou tkáňovou depozicí se může významně podílet na renálních a kardiovaskulárních komplikacích, ale i v rozvoji a progresi diabetu 2. typu (prokázáno ve zvířecích modelech). Zvýšené hodnoty AGE v cirkulaci mohou aktivovat zánětlivé změny a zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů modulací specifických receptorů, především receptorů AGE, tj. RAGE. Ledviny jsou hlavním orgánem zodpovědným za odstranění potravinových AGE z cirkulace. Při vysokých hodnotách cirkulujících AGE jsou jedním z hlavních cílových orgánů poškození. Současně také při snížené funkci ledvin klesá schopnost cirkulujících AGE odstraňovat. Příznivý vliv diety ovlivňující hodnoty AGE byl již prokázán i klinicky u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Solubilní receptor pro AGE, sRAGE, je inhibitorem toxických účinků AGE zprostředkovaných RAGE. Sérová koncentrace sRAGE je snížena u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez postižení ledvin. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin může být sérová koncentrace sRAGE i zvýšena a toto zvýšení pozitivně koreluje se zvýšenou koncentrací AGE v séru. Tyto nálezy byly především zjištěny u nemocných s dlouhodobým dietologickým programem, včetně ketoanalog esenciálních aminokyselin.

Komentovaná studie sleduje vliv diety s nízkým a vysokým obsahem AGE na sérové koncentrace a akumulaci AGE a ovlivnění RAGE signální cesty u modelu obezity v renální insuficienci. Z AGE byl zvolen N-karboxymethyllysin (CML). Do souboru bylo zahrnuto celkem 11 mužů s renálním onemocněním lehčího stupně (stadium CKD 2–3), nediabetiků ve věkové skupině 21–50 let, kteří dostávali nejprve izokalorickou dietu obsahující vysoké množství CML, tj. 14 090 kU, a následně stejně izokalorickou dietu s velmi nízkým obsahem CML (3 300 kU), každou po dobu dvou týdnů (cross-over study). Renální funkce byla měřena cystatinem C a výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta. Zatímco renální funkce se během studie nezměnila, u všech jedinců souboru byl zaznamenán významný pokles hodnoty CML po dietě s nízkým obsahem AGE. Současně bylo zachyceno i významné snížení měřených zánětlivých markerů, především MCP-1 a MIF.

V další experimentální části studie na myším modelu ovlivňovali autoři receptory pro RAGE vedle dietní složky i farmakologicky podáním alagebria. V souvislosti s touto léčbou byly zaznamenány změny v receptoru RAGE spojené též se zvýšenou exkrecí albuminu v moči a zvýšenou clearance kreatininu. Významně klesly parametry oxidačního stresu měřené vylučováním močového 8-izoprostanu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Není pochyb o tom, že produkty pokročilé glykace (AGE) a jejich receptory RAGE hrají významnou roli v patogenezi renálního poškození i u nediabetiků. Harcourt a spol. potvrzují průkaz mechanismu zodpovědného za interakci AGE/RAGE a ovlivnění oxidačního stresu a zánětlivých markerů u obézních jedinců. Potvrzují fakt, že nejenom endogenní AGE formující se například u diabetiků, v souvislosti se zvýšeným věkem, hypoxií či zánětem, ale též exogenní AGE přijímané prostřednictvím tepelně upravené stravy složené z cukrů a bílkovin představují závažné riziko orgánového poškození. Účinek exogenních AGE je podobný jako účinek endogenních AGE ve vztahu k jejich pro-oxidačnímu a pro-zánětlivému působení. Významné je zjištění, že klíčovou roli v metabolismu AGE hrají ledviny, které jsou cílovým orgánem jak pro AGE zprostředkované

poškození, tak přímo zodpovídají za odstraňování – clearance AGE v závislosti na renální funkci. Z tohoto aspektu hraje klíčovou roli receptor pro AGE, RAGE, který určuje metabolickou degradaci AGE partikulí. Na rozdíl od předchozích studií, definujících poruchu AGE-RAGE pouze u diabetiků, byla opakovaně prokázána významná porucha u nemocných s renálním onemocněním a obezitou (především obezitou indukovanou glomerulopatií), u některých forem nefrotoxického poškození ledvin (doxorubicín), při renální amyloidóze či ischemickém poškození ledvin.

Změny v koncentracích AGE, RAGE a sRAGE byly také sledovány u nemocných po transplantaci ledviny. Sérové koncentrace AGE byly nejvyšší v čase 0, tedy při příchodu k transplantaci ledvin, kdy odpovídaly hodnotám dosaženým při chronické dialyzační léčbě. Ve srovnání se skupinou zdravých kontrol byly několikanásobně vyšší. Po transplantaci ledvin v prvních třech měsících s rozvíjející se funkcí štěpu rychle klesaly, od třetího měsíce byl pokles pozvolný a koncentrace neklesly na hodnoty zdravých kontrol ani po 12 měsících. Obdobně jako u AGE byla i sérová koncentrace sRAGE nejvyšší u nemocných přicházejících k transplantaci ledvin. V dalším průběhu po transplantaci ledvin – s rozvíjející se funkcí štěpu – hodnoty sRAGE klesaly. Pokles byl nejprudší v prvních třech měsících, dále byl jen pozvolný. I po 12 měsících jsme zjišťovali sérovou koncentraci sRAGE významně vyšší než u zdravých kontrol. Zjistili jsme statisticky významnou negativní korelaci mezi koncentracemi sRAGE a preklinickou aterosklerózou vyšetřenou pomocí tzv. Belcaro skóre.

Zvýšené hodnoty sRAGE jsou popisovány v četných pracích, především u diabetiků, ischemické choroby srdeční a arteriální hypertenze. Solubilní RAGE je inhibitorem toxických účinků sérových AGE zprostředkovaných prostřednictvím RAGE. Je proto považován za možný ochranný faktor proti toxicitě AGE. V čem však spočívá ochranný vliv, není přesně známo. Předpokládá se vazba cirkulujících AGE na sRAGE, a tím zabránění přesunu těchto látek do tkání a do cévní stěny (Kalousová et al., 2006). Pokles zvýšených hodnot sRAGE znamená snížení ochranného vlivu proti toxicitě AGE. Je popsán u závažných komplikací ischemické choroby srdeční, u dilatační kardiomyopatie, u diabetiků s vaskulárními komplikacemi při ischemické chorobě dolních končetin.

Také pokles sRAGE u obézních nemocných s chronickým onemocněním ledvin lze považovat za snížení ochranného vlivu proti toxicitě AGE (Marečková et al., 2009). Po úspěšné transplantaci ledviny sérové koncentrace AGE klesají, ale jejich hodnoty jsou vyšší než u netransplantovaných nemocných s chronickým onemocněním ledvin a odpovídající glomerulární filtrací. Dle literárních údajů je v dlouhodobém klinickém průběhu pokles sRAGE považován za prediktor zvýšené mortality, progresu cévních změn včetně nefropatie štěpu a nový biologický a genetický marker cévního poškození.

Z tohoto aspektu je proto významný i zvýšený exogenní příjem AGE v potravě, a tedy i dietní opatření se sníženým příjmem AGE u nemocných se sníženou renální funkcí, v dialyzačním programu a po transplantaci ledviny.

Literatura

- Kalousová M, Bartošová K, Zima T, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and soluble receptor for advanced glycation end products after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:31–37.
- Linden E, Cai W, He JC, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:691–698.
- Marečková O, Teplan V, Kalousová M, et al. Solubilní receptor pro konečné produkty pokročilé glykace u obézních nemocných s chronickým onemocněním ledvin. *Aktual Nefrol* 2009;1:15–19.
- Uribarri J, Cai W, Sandu O, et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:461–466.

PET/CT – metoda volby pro rozpoznání infikovaných renálních cyst?

Jouret F, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1644–1650.

Klinické projevy, zejména krvácení a infekce, jsou častou a přitom diagnosticky svízelnou komplikací autosomálně dominantně dědičné polycystické choroby ledvin (a jater) dospělého typu. Zejména odlišení infekcí je nesnadné, přitom velmi důležité. Infekce cyst znamená riziko tvorby abscesů a případně i sepsi s ohrožením života (Gibson, 1998). Diagnóza infekce cyst není snadná, neboť chybějí specifické symptomy a příznaky a konvenční zobrazovací metody nejsou spolehlivé.

Autoři se zaměřili na vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) a výpočetní tomografií (CT) v diagnostice infekcí cyst ledvin (a jater) u pacientů se známou diagnózou autosomálně dominantně dědičné polycystické choroby ledvin (a jater) dospělého typu. Pozitronová emisní tomografie mapuje vychytávání 18-fluorodeoxyglukózy (^{18}F FDG) po intravenózní aplikaci přesně daného množství v přesně daných intervalech po podání. Zánětlivé buňky jsou charakterizovány vysokou metabolickou aktivitou a zvýšeným vychytáváním tohoto analoga glukózy. Kombinace PET a CT (PET/CT) umožní integraci zobrazení metabolické aktivity (PET) a její anatomické lokalizace (CT).

Předložená práce je retrospektivní, monocentrická, s malým souborem pacientů, avšak s precizně zpracovanými daty a s přímým klinickým významem. Zabývá se přínosem PET/CT pro rozpoznání lokalizace infekce u pacientů se známou diagnózou autosomálně dominantně dědičné polycystické choroby ledvin (a jater) dospělého typu, u kterých byla klinická suspekce na infekci cyst, či byli vyšetřováni pro „horečku nejasného původu“ (kritéria viz dále).

Na pracovišti autorů bylo ve sledovaném období (leden 2005 až prosinec 2009) evidováno celkem 268 osob s autosomálně dominantně dědičnou polycystickou chorobou ledvin (a jater) dospělého typu. U 46 z nich byla vyslovena suspekce na abdominální infekci. U 24 pacientů (z nich dva dialyzovaní a 14 transplantovaných) bylo provedeno PET/CT (celkem 27 vyšetření, tj. ve třech případech opakované). Klinická kritéria pro infekci (viz dále) byla přítomna u 13 osob (v 10 případech infikované cysty jater; ve třech případech infikované cysty ledvin). V ostatních případech byla kritéria splněna jen částečně, a proto byla klinická diagnóza stanovena jako „infekce nejasného původu“.

Klinická kritéria pro stanovení pravděpodobné infekce cyst byla následující: tělesná teplota více než 38 °C (naměřeno alespoň ve třech dnech po sobě), tlakové bolesti v bedrech či v oblasti jater, koncentrace C-reaktivního proteinu > 50 mg/l a nepřítomnost krvácení při vyšetření CT (Sellee, 2009).

Nález PET/CT vyšetření byl považován za pozitivní z hlediska infekcí cysty v případě, kdy lokalizované zvýšení vychytávání ^{18}F FDG lemovalo nejméně jednu cystu v ostrém kontrastu k okolní tkáni. Ze zaznamenaných 15 jaterních cyst bylo metodou PET/CT rozpoznáno 13, zatímco konvenční CT rozlišilo pouze dva případy (a bylo tedy nepřínosné u 13 pacientů z 15). Vyšetření PET/CT rozpoznalo infekci cyst ledvin u dvou nemocných, u nichž jiné metody nebyly přínosné. U sedmi pomohlo určit jinou lokalizaci infekce. Metoda PET/CT lokalizace infekce byla průkazná celkem v 84 % případů.

V případech klinicky klasifikovaných jako „horečka nejasného původu“ byly vyšetřeny PET/CT rozpoznány mimo jiné gastritida,

divertikulitida tenkého střeva s abscesem musculus psoas, infekce aneurysmatu aorty a další infekční komplikace (tedy jiné než původně zvažovaná infekce cyst). Průměrná doba mezi začátkem klinických příznaků a vyšetřením PET/CT byla devět dní.

Falešně negativní výsledky byly zaznamenány jen ve dvou případech (diabetik v období bezprostředně po transplantaci ledviny; nediabetik ve 4. stadiu chronického onemocnění ledvin), u obou autoři zvažují technické příčiny (odchylky v obvyklém vyšetřovacím postupu).

Autoři uzavírají, že PET/CT je velmi přínosnou metodou pro rozpoznání infekce cyst jater a ledvin, a současně umožní rozlišit jiné lokalizace infekčního ložiska.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

I přes své jednoznačné limity (malý počet pacientů, retrospektivní analýza) je práce publikována v jednom z nejprestižnějších nefrologických časopisů, zřejmě pro svůj přímý klinický dopad a současně pro velmi podrobné a přesné zpracování.

Historické záznamy vyšetření byly podstoupeny revizi, které se ujali odborníci s vysokou kvalifikací. K určení, zda pacient má či nemá klinicky definovanou infekci cyst, použili standardizovaná a velmi střídá kritéria (Sellee, 2009). Pouze pokud jsou přítomny čtyři ze čtyř klinických kritérií, je případ posuzován jako možná infekce cyst; v ostatních případech jako horečka nejasného původu. Tento střídavý přístup se ukázal jako oprávněný – řada pacientů totiž měla ložisko infekce jinde než v cystách (ve stěně žaludku atd.), rozpoznané právě metodou PET/CT.

Velká část vyšetřovaných osob byla dialyzována či byla po transplantaci ledviny. Autoři sami upozorňují, že pro malý počet osob nelze určit, zda je výtěžnost metody u těchto podskupin shodná, či odlišná. Je též možné, že metodika vyšetření by měla být v některých situacích nějakým způsobem modifikována (dávka, intervaly).

Hlavní diferenciálně diagnostickou otázkou je rozlišení infekce cyst od krvácení. Krvácení je obvykle průkazné vyšetřením CT. Ve dvou případech krvácení stanovili autoři diagnózu metodou CT, zatímco při PET/CT nebyla u těchto dvou nemocných prokázána akumulace ^{18}F FDG. Autoři tedy prokázali, že zatímco pro lokalizaci infekcí je PET/CT vysoce přínosné, není vhodné pro diagnózu krvácení do cyst.

Využití vyšetřovacího postupu (PET/CT) v klinické praxi se po přečtení práce přímo nabízí. Přitom právě vzhledem k přesnosti zpracování se můžeme vyvarovat automatické indikaci, ale pacienty pro vyšetření pečlivě vybrat. Stejně tak je pro racionální využití metody nutná přímá spolupráce s vyšetřujícím pracovištěm.

Literatura

Gibson P, Watson ML. Cyst infection of polycystic kidney disease. A clinical challenge. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2455–2457.

Salle M, Rafat C, Zahar JR, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1183–1189.

Sklerostin a jeho význam v kontextu renální osteopatie

Cejka D, Jager-Lansky A, Kieweg H, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 May 25. [Epub ahead of print]

Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:877–882.

Jsou komentovány dvě práce ze stejného pracoviště, které se věnují možnému významu molekuly sklerostinu ve vztahu ke kostní tkáni hemodialyzovaných pacientů.

Cílem práce publikované v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation* bylo určit vztah mezi sérovou koncentrací sklerostinu, sérovou koncentrací parathormonu, kostní densitou a kostní strukturou u hemodialyzovaných pacientů. Do studie bylo zařazeno 76 chronicky hemodialyzovaných pacientů. K posouzení kostní density bylo u všech provedeno DEXA vyšetření standardním způsobem. U 37 z nich bylo provedeno kvantitativní CT vysokým rozlišením (hrQCT) k posouzení kostní mikroarchitektury v oblasti tibie a radia. Byla vyšetřena i kontrolní skupina osob (téhož věku a pohlaví) s normální koncentrací kreatininu a parathormonu v séru.

Sklerostin v séru byl stanoven metodou ELISA. Dále byly stanoveny sérové koncentrace kalcia, fosforu, parathormonu, kostní izoenzym alkalické fosfatázy, osteokalcin (ukazatel aktivity osteoblastů), CTX (beta-CrossLaps – ukazatel aktivity osteoklastů) a 25-hydroxyvitamin D (elektro-chemiluminiscenci).

Koncentrace sklerostinu v séru byly třikrát vyšší u hemodialyzovaných pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami. U hemodialyzovaných pacientů byla sérová koncentrace sklerostinu významně vyšší u mužů než u žen (1 532 pg/ml vs. 837 pg/ml; $p < 0,0001$). U zdravých kontrol tento rozdíl mezi muži a ženami nedosáhl statistické významnosti (449 vs. 368, uvedeny průměry hodnot v pg/ml).

Sérové koncentrace sklerostinu nebyly závislé na věku ani tělesné hmotnosti (resp. BMI). Mezi sklerostinem a parathormonem byla zjištěna inverzní korelace ($r = -0,28$; $p < 0,05$), naopak sklerostin pozitivně koreloval s 25-hydroxyvitaminem D a sérovou koncentrací kalcia (oba $p < 0,05$). Mnohorozměrná analýza zahrnující parathormon, kalcium, 25-hydroxyvitamin D a pohlaví jako nezávislé proměnné a sklerostin jako závislou proměnnou zjistila asociaci sklerostinu pouze s parathormonem (inverzně) a s pohlavím (signifikantně vyšší koncentrace u mužů).

Sérové koncentrace sklerostinu měly významný vztah k výsledkům zjištěným zobrazovacími metodami. Vyšší koncentrace sklerostinu ukázaly na vyšší kostní densitu v oblasti páteře, krčku femuru i předloktí. Sklerostin vysoce signifikantně koreloval i se všemi ukazateli kostní mikroarchitektury při CT vyšetření a vyšší koncentrace sklerostinu znamenaly příznivější strukturu kosti. Nález vyšší kostní density a vyššího objemu kosti při vyšších koncentracích sklerostinu považují autoři za překvapivý.

Ve druhé práci byla provedena kostní biopsie s vyšetřením statických a dynamických histomorfometrických parametrů po dvojitém značení tetracyklinem podle standardní nomenklatury a podle TMV klasifikace renální osteopatie jako součásti minerálové a kostní nemoci při chronickém onemocnění ledvin (MBD-CKD). Klasifikace TMV zahrnuje kostní obrat (turnover), mineralizaci a objem (volume) kosti. Soubor této průřezové studie představuje 60 klinicky stabilních hemodialyzovaných pacientů (věk 61 let, 50 % mužů, délka dialyzačního léčení v průměru 75 měsíců). Souběžně s kostní histomorfometrií byla pacientům odebrána krev pro stanovení koncentrace sklerostinu v séru (metoda ELISA), kalcia, fosforu a parathormonu. Podmínkou pro zařazení byla buď pravidelná léčba vitaminem D nejméně po dobu šesti měsíců, nebo přístup bez léčby vitaminem D (60 % pacientů vitaminem D léčeno nebylo). Preskripce kalcimimetik představovala vyřazovací kritérium, stejně jako předchozí parathyreoidektomie.

Průměrné hodnoty sklerostinu byly 2 055 pg/ml (SD = 1 239), průměrné koncentrace parathormonu 287 (342) pg/ml. Mezi koncentracemi sklerostinu a parathormonu byla zjištěna významná inverzní korelace ($r = -0,34$; $p < 0,01$).

Sklerostin v séru vykazoval výrazné souvislosti s histomorfometrickými nálezy, zejména s kostním obratem (vyšší koncentrace sklerostinu byly spojeny s nižším kostním obratem), dále například i s počtem osteoblastů. Sklerostin zůstal prediktorem kostního obratu i po zohlednění věku, pohlaví, délky dialyzačního léčení, přítomnosti diabetes mellitus a užívání vitaminu D. Pro vysoký kostní obrat měly sérové koncentrace sklerostinu významně vyšší výpovědní hodnotu než koncentrace parathormonu. Na podkladě tohoto zjištění autoři uzavírají, že stanovení sklerostinu by mohlo přispět k určení typu renální osteopatie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Obě práce sledují sérové koncentrace sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů a jejich vztah ke kostní tkáni. V jedné ze studií je analyzována kostní densitometrie a mikroarchitektura, ve druhé kostní histomorfometrie.

Sklerostin (protein o molekulové hmotnosti 22 kDa, produkt genu SOST) je tvořen v osteoblastech a je cirkulujícím inhibítoem kostní tvorby, resp. funkce a viability osteoblastů. Na molekulární úrovni jde o solubilní inhibitor wnt/ β -katenin signalizace. Tato signalizace (signální dráha) má mimo jiné zásadní význam v kostní biologii. Zatímco u pacientů s renálním selháním je tato molekula prakticky neprozkoumaná, v experimentálních modelech osteoporózy byl prokázán anti-osteoporotický účinek protilátek, které sklerostin neutralizují a u postmenopauzálních žen probíhají klinické zkoušky této nové léčebné možnosti.

Produkce sklerostinu má úzký vztah k parathormonu. V experimentálním zvířecím modelu byla podáním exogenního parathormonu dosažena down-regulace genu SOST. U primární hyperparathyreózy jsou skutečně koncentrace sklerostinu nefyziologicky nízké a inverzně korelují s koncentrací parathormonu (Mirza, 2010; van Lierop, 2010).

Obě práce dokumentují signifikantně vyšší koncentrace sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů ve srovnání se zdravými osobami (až trojnásobně; přitom u hemodialyzovaných mužů jsou koncentrace vyšší než u dialyzovaných žen, stejně jako u zdravých osob). Příčina vysokých koncentrací sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů zůstává neznámá. Může jít o kombinaci absence vylučování či degradace a/nebo zvýšené tvorby sklerostinu. Ke zvažovaným příčinám zvýšené tvorby lze např. přiřadit nízkou fyzickou aktivitu, která je prokazatelným stimulem pro produkci sklerostinu (je známo, že pohybová aktivita je u hemodialyzovaných pacientů obecně nízká). Data o metabolismu sklerostinu zcela chybí.

Obě práce potvrzují inverzní vztah mezi koncentrací parathormonu a sklerostinu, což znamená, že biologický vztah mezi oběma regulátory kostního metabolismu je u hemodialyzovaných pacientů zachován a odpovídá vztahu u zdravých osob. Na druhou stranu je však patrna silná odlišnost mezi sekundární a primární hyperparathyreózou, neboť při primární hyperparathyreóze je koncentrace sklerostinu výrazně snížena.

Koncentrace sklerostinu vykazovaly vztah k nálezům zobrazovacích metod. O kostní struktuře se běžně dozvídáme jen málo konkrétních informací (DEXA má při selhání ledvin omezenou výpovědní hodnotu a kvantitativní CT vyšetření není určeno pro denní praxi). Právě proto si autoři položili otázku, zda znalost sérové koncentrace sklerostinu může přispět k určení typu kostní nemoci (zvýšený či nízký kostní obrat, kvalita kosti a její mikroarchitektura).

Literatura

Mirza FS, Padhi ID, Raisz S, et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol metab* 2010;95:1991–1997.

Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, et al. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J endocrinol* 2010;163:833–837.

Jsou vysoké sérové koncentrace hemoglobinu nebezpečné i u nemocných léčených peritoneální dialýzou?

Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1973–1981.

Na základě výsledků recentně publikovaných studií se v poslední době stále více diskutuje o cílových koncentracích hemoglobinu v séru u nemocných léčených dialýzou. Zatímco dříve se předpokládalo, že dosažení hodnoty hemoglobinu mezi 110–130 g/l (resp. 110–140 g/l) je žádoucí a bezpečné, dnes se ukazuje, že hodnoty hemoglobinu >130 g/l (či dokonce jen 120 g/l) u hemodialyzovaných nemocných a nemocných s těžšími formami chronického selhání ledvin (CKD) jsou spojeny s vyšší incidencí nežádoucích účinků této léčby, zejména kardiovaskulárních (Singh, 2006; Pfeffer, 2009; Palmer, 2010). Americký úřad Food and Drug Administration (FDA) na základě těchto dat vydal v letošním roce doporučení, aby se léčba u dialyzovaných nemocných co nejvíce individualizovala a za cílové hodnoty hemoglobinu doporučil 100–120 g/l. Veškeré tyto studie se týkaly nemocných léčených hemodialýzou či nemocných s CKD 3.–5. stadia, ale relativně málo dat bylo publikováno o škodlivém vlivu vyšších koncentrací hemoglobinu u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Dostupné studie na toto téma jsou již zastaralé a zaměřovaly se spíše na průkaz škodlivosti nízkých koncentrací hemoglobinu než na stanovení horní hranice koncentrace hemoglobinu. Skupina peritoneálně léčených nemocných má v porovnání s hemodialyzovanými řadu specifík. Erytropoézu stimulujícími léky (ESA) je zde léčeno výrazně nižší procento pacientů, ESA se podávají převážně subkutánně a podávané dávky jsou nižší. Podávání ESA a dosažení cílových koncentrací hemoglobinu je zde mnohem více závislé na adherenci nemocných k léčbě, a to jak na vlastní peritoneální dialýze, tak na aplikaci ESA. V důsledku změny ve financování dialyzační léčby v USA počátkem roku 2011 se předpokládá vyšší nárůst nemocných léčených peritoneální dialýzou a současně s tím se zvýší i počet nemocných léčených ESA. Z těchto důvodů je velmi aktuální zjistit, zda vyšší hodnoty hemoglobinu mohou být škodlivé i u této skupiny nemocných.

Autoři komentované studie si dali za cíl prokázat, že nízké, ale i vysoké hodnoty hemoglobinu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Do studie bylo zahrnuto 9 269 nemocných léčených peritoneální dialýzou ve střediscích DaVita, kteří byli do programu peritoneální dialýzy zařazeni v letech 2001–2006 a kteří pokračovali v léčbě během roku 2007 a byli současně léčeni ESA. Koncentrace hemoglobinu byly u nemocných měřeny každý měsíc a do studie byly reportovány hodnoty průměrné koncentrace hemoglobinu za čtvrtletí (q1–q20), aby se eliminovaly náhodné výkyvy v koncentracích. Jako výchozí měření se bral průměr za čtvrtletí, které následovalo po 90 dnech od zařazení do dialyzační léčby. Všechna měření hemoglobinu probíhala v centrální certifikované laboratoři, čímž se vyloučila chyba měření mezi laboratořemi. Koncentrace hemoglobinu byly

rozděleny do sedmi kategorií: < 90 g/l; 90–< 100 g/l; 100–< 110 g/l; 110–< 120 g/l; 120–< 130 g/l; 130–< 140 g/l; ≥ 140 g/l. Přítomnost diabetes mellitus, kouření a dalších komorbidit byla zjišťována na základě údajů z databáze nemocných, která byla vypracována pro potřeby studie USRDS. Data o úmrtí nemocných byla získána rovněž z USRDS, přičemž kardiovaskulární příčina úmrtí byla definována jako: infarkt myokardu, srdeční zástava, srdeční selhání, cévní mozková příhoda a ostatní kardiovaskulární příčiny. Významnost rozdílů v přežívání mezi jednotlivými kategoriemi hemoglobinu byla stanovena na základě χ^2 testu a ANOVA. Pro vyhodnocení závislosti koncentrace hemoglobinu na celkovém a kardiovaskulárním přežívání bylo použito časově závislé analýzy. Data byla vyhodnocena jako neadjustovaná v celém souboru nemocných, adjustovaná na řadu parametrů (tzv. case-mix, např. věk, pohlaví, rasa, deset preexistujících komorbidit, kouření, doba dialyzační léčby atd.) a dále adjustovaná na case-mix v kombinaci s přítomností syndromu MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome; zde byly zohledněny např. i parametry, jako koncentrace albuminu v séru, vazebná kapacita pro železo, fosfor a další). Navíc byla celá kohorta nemocných rozdělena ještě na podskupiny: muži černošského původu, ženy černošského původu, muži nečernošského původu, ženy nečernošského původu. Medián sledování v celé kohortě nemocných byl 755 dní (interkvartilový rozptyl 453–1 230 dní). Nezávisle na podskupinách byla nalezena pozitivní korelace mezi koncentrací hemoglobinu a albuminu v séru ($r = 0,20$) a vazebnou kapacitou pro železo ($r = 0,16$). Průměrné týdenní dávky podávaného ESA byly v celé kohortě $7\,998 \pm 8\,410$ IU, přičemž nejméně potřebovali na korekci anémie muži nečernošského původu ($7\,685 \pm 8\,592$ IU), nejvíce ženy černošského původu ($8\,695 \pm 7\,938$ IU).

Při vyhodnocení výsledků se ukázalo, že nejnižší celková i kardiovaskulární mortalita byla ve všech skupinách u kategorie hodnoty hemoglobinu 120–< 130 g/l bez ohledu na adjustaci. Tato kategorie měla HR pro celkovou mortalitu o 19 % nižší v porovnání s referenční skupinou 110–< 120 g/l, v případě kardiovaskulární mortality HR bylo o 16 % nižší. Dle očekávání měly významně vyšší HR oproti referenční skupině pro celkovou mortalitu skupiny s nízkou koncentrací hemoglobinu, a sice skupina s hodnotou < 90 g/l měla HR 2,21 (95 % IS 1,85–2,63), u skupiny 90–< 100 g/l bylo HR 1,83 (95 % IS 1,59–2,10) a u skupiny 100–< 110 g/l bylo HR 1,34 (95 % IS 1,20–1,49). Rozdíly mezi všemi těmito skupinami a referenční skupinou byly na hodnotě významnosti $p < 0,001$. V případě kardiovaskulární mortality byly rozdíly obdobné. Studie ale neprokázala, že by skupiny s vyšší koncentrací hemoglobinu (130–< 140 g/l a ≥ 140 g/l) měly vyšší HR než referenční skupina, a to ani v případě celkové ani kardiovaskulární mortality. Naopak po adjustaci na case-mix či case-mix a MICS bylo HR dokonce nižší v porovnání s referenční skupinou 110–< 120 g/l. Při rozdělení celé skupiny na podskupiny podle pohlaví (muži/ženy) a původu (černošský/ nečernošský původ) nebyly prokázány rozdíly ve výsledcích v porovnání s celou kohortou nemocných. Stejně tak výsledky neovlivnila skutečnost, zda nemocní patřili mezi „incidentní“ pacienty (pacienti do šesti měsíců od zahájení dialýzy), či šlo o nemocné „prevalentní“ (léčení peritoneální dialýzou déle než šest měsíců).

Závěrem tedy autoři konstatovali, že podobně jako u hemodialýzy je vyšší celková i kardiovaskulární mortalita u nemocných s nízkou koncentrací hemoglobinu (< 110 g/l). Nepodařilo se jim ale prokázat, že by sérové koncentrace hemoglobinu ≥ 120 g/l byly pro tyto nemocné rizikové, spíše naopak. Nejlepších výsledků přežívání bylo dosaženo u kategorie nemocných s koncentrací hemoglobinu 120–< 130 g/l.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato komentovaná studie je jednou z největších, které byly u populace pacientů léčených peritoneální dialýzou uskutečněny. Jednoznačně prokázala, že nízké koncentrace hemoglobinu jsou spojeny s vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou i u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Jaké jsou důvody této zvýšené mortality (např. hypertrofie levé komory myokardu, srdeční selhávání, arytmie) ale studie nezkoumala. Ukázala také, že zvýšené riziko úmrtí z jakékoli příčiny při nízkých koncentracích hemoglobinu není závislé na pohlaví ani rase, a ani na dávce ESA (mezi skupinou žen černošského a mužů nečernošského původu byl rozdíl v dávce ESA až 1 000 IU/týden, a přesto tato skutečnost nevedla k ovlivnění výsledků celkové ani kardiovaskulární mortality). Stejně tak délka dialyzačního léčení neovlivnila mortalitní data. Tyto poslední závěry tedy nepřímou podporují pozorování z poslední doby, že variabilita hodnot hemoglobinu (která je u „incidentních“ nemocných nepochybně vyšší) neovlivňuje celkovou ani kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných nemocných (Eckardt, 2010). Ačkoli některé menší studie s malým počtem nemocných léčených peritoneální dialýzou nepotvrdily příznivý účinek vyšších koncentrací hemoglobinu na celkovou i kardiovaskulární mortalitu, závěry komentované práce jsou v souladu s velkou studií u 13 974 pacientů léčených peritoneální dialýzou, která neprokázala zvýšené riziko úmrtí či hospitalizace u nemocných s koncentrací hemoglobinu ≥ 120 g/l (Li, 2004).

Velkým nedostatkem komentované studie je skutečnost, že šlo o studii observační, která nebyla randomizována a neměla placebovou větev. Jen tak by bylo možné totiž posoudit, zda případný negativní účinek vyšších koncentrací hemoglobinu na mortalitu ve studiích TREAT a CHOIR byl způsoben vyšší koncentrací hemoglobinu, či nadužíváním ESA u nemocných, kteří vykazují známky hyporesponsivity (snížené odpovědi) na léčbu ESA. Z výsledků této studie se ale zdá, že vyšší koncentrace hemoglobinu nejsou pro nemocné nebezpečné, rizikové je spíše podávání vysokých dávek ESA, které překračují medián v dané populaci. Důvodem podávání vysokých dávek je pak u rizikových nemocných špatná odpověď na léčbu, jejíž příčinu je nutno hledat v ko-

morbiditách, které ji způsobují (skrytý zánět, vysoké koncentrace hepcidinu, sekundární hyperparathyreóza, malignity a především nedostatečné zásoby železa). Fakt, že nebezpečné jsou opravdu vysoké dávky ESA, a nikoli koncentrace hemoglobinu, naznačuje i studie Servilla a spol. (Servilla, 2009). Ta byla provedena na velké kohortě hemodialyzovaných nemocných ($n = 12\,733$ pacientů), kde zhruba třetina z nich byli pacienti černošského původu a zbytek běloši. Ve studii se ukázalo, že zvýšené riziko mortality a hospitalizace se ve skupině bělochů objevuje při poklesu hemoglobinu pod 100 g/l a u černochů již při poklesu hemoglobinu pod 110 g/l (v naší komentované studii prokázáno nebylo). Podobně jako v naší studii byla ale vyšší koncentrace hemoglobinu (≥ 130 g/l) spojena s nižší nekarđiovaskulární mortalitou. Studie současně jasně ukázala, že vyšší mortalitu měli nemocní, kteří měli průměrnou týdenní dávku epoetinu $\alpha \geq 20\,000$ IU v porovnání s těmi, kteří byli léčeni dávkami v rozmezí 8 000–12 000 IU. Nemocní, kterým stačila týdenní dávka epoetinu $\alpha < 8\,000$ IU, měli pak celkovou mortalitu i riziko hospitalizací nižší. Tato závislost zůstala zachována i po adjustaci na hodnoty albuminu či jiných sledovaných parametrů a neměla vztah k rasovému původu.

S ohledem na výsledky dostupných studií u pacientů léčených peritoneální dialýzou lze konstatovat, že hodnoty hemoglobinu < 100 g/l jsou spojeny s významně vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou, zatímco u vyšších koncentrací hemoglobinu (≥ 120 g/l) nebylo prokázáno zvýšené riziko (spíše naopak), zejména pokud je těchto koncentrací hemoglobinu dosaženo pomocí běžně podávaných dávek ESA.

Literatura

- Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *JASN* 2010;21:1765–1775.
- Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in United States. *Kidney Int* 2004;65:1864–1869.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23–33.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CH, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.
- Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, et al. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. *AJKD* 2009;54:498–510.
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.

KASUISTIKA

Protrahovaná peritonitida po explantaci katétru u pacienta s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou

MUDr. Tomáš Rohál, Klinika nefrologie TC, IKEM, Praha

Pacient ve věku 65 let v programu peritoneální dialýzy byl přijat pro protrahované bolesti břicha a přetrvávající elevaci leukocytů v dialyzátu i přes konzervativní kombinovanou antibiotickou terapii.

Jde o pacienta se selháním ledvin na podkladě vaskulární nefrosklerózy, peritoneálně dialyzovaného od roku 2009. Po sedmi měsících dialyzační terapie (12/2009) došlo u pacienta k rozvoji akutních bolestí epigastria se známkami peritoneálního dráždění. Dle vyšetření CT byla zjištěna suspekce na subfrenický absces břicha. Chirurg indikoval ještě v den vzniku obtíží operační revizi, při které byl jako nejpravděpodobnější zdroj infekce hodnocen katétr kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy

(CAPD) – dialyzát laboratorně bez elevace leukocytů. Katétr byl proto peroperačně extrahován. Jako etiologické agens byl z hemokultury kultivován *Streptococcus constellatus*, který byl po pomnožení kultivován i z konce katétru CAPD. Přechodně byl pacient hemodialyzován, po čtyřech měsících mu byl opětovně implantován Tenckhoffův katétr a byla znovu zahájena peritoneální dialýza. Z dalších komorbidit zmiňujeme polyartritickou formu revmatoidní artritidy s migrujícími artralgiemi velkých kloubů léčenou kortikosteroidy a adenokarcinom prostaty středně až hůře diferencovaný, diagnostikovaný dva měsíce před dále popisovanou komplikací (T2c, bez postižení uzlin), indikovaný k radikální prostatektomii.

Již před začátkem obtíží byla u pacienta dlouhodobě přítomna mírná elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP, max. 36 mg/l), stěry z ústí katétru opakovaně negativní, dialyzát kultivačně negativní, pacient byl bez klinických známek zánětu, afebrilní, stav příkládán průběhu revmatoidní artritidy, resp. diferenciálně diagnosticky dáván do souvislosti s nádorem prostaty. Počátkem prosince 2010 se objevily náhlé bolesti břicha zejména v epigastriu a po stranách břicha s iradiací do páteře a pravého ramene. Laboratorně byla potvrzena peritonitida (leukocyty v dialyzátu 1 280/μl, CRP 89 mg/l), ukončena terapie kortikosteroidy (Medrol) a ambulantně empiricky zahájena antibiotická terapie v kombinaci cefazolin + gentamicin i.p., dialyzát byl kultivačně negativní. Po klinickém zlepšení, poklesu CRP na 32 mg/l a poklesu leukocytů v dialyzátu na 450/μl, došlo k opětovnému vzestupu a stagnaci leukocytů v dialyzátu na hodnotách kolem 500/μl. Vzhledem k anamnéze divertikulitidy esovitě kličky tlustého střeva a laboratorním hodnotám byla po osmi dnech změněna antibiotická terapie na kombinaci oxacilin, ampicilin, gentamicin i.p., kultivačně byl dialyzát opakovaně negativní. Při užívání této kombinace došlo k dalšímu poklesu leukocytů, nicméně vzestupu CRP. Proto bylo provedeno CT břicha s negativním nálezem a antibiotická terapie změněna na kombinaci vancomycin i.v. a rifampicin p.o. Po dalších šesti dnech terapie klesají leukocyty v dialyzátu na 160/l, nicméně pro vzestup koncentrace CRP na 189 mg/l přidán do kombinace opět gentamicin (kultivace dialyzátu trvale negativní). Po dalších třech dnech (již 24. den terapie) se počet leukocytů v dialyzátu téměř znormalizoval ($110 \times 10^6/l$), avšak elevace hodnot CRP nadále progreduje na 307 mg/l. Proto byl přidán do kombinace metronidazol p.o. a plánována extrakce katétru. Po celou dobu léčby byl dialyzát kultivačně negativní, na terapii došlo k ústupu klinických obtíží, bolesti břicha se již objevovaly pouze intermitentně. Pro stagnaci zánětlivých parametrů a opětovné zhoršení klinického stavu byl 1. ledna pacient přijat na klinické oddělení s koncentrací CRP 279 mg/l a prokalcitoninu 0,5 μg/l, s krevním obrazem bez leukocytózy ($7,9 \times 10^9/l$), mírnou relativní neutrofilii (76,5 %), leukocyty v dialyzátu 180/μl. Dne 2. ledna byla provedena extrakce Tenckhoffova katétru, změněna antibiotická terapie na cefepim i.v. a do medikace bylo přidáno antimykotikum fluconazol. Došlo k částečnému poklesu koncentrace CRP, které ale přetrvává v rozmezí 100–150 mg/l, klinicky téměř denně zejména k večeru teplotní špičky do 38,5 °C a pobolívání břicha, které pacient lokalizuje do různých částí. Gastroskopicky obraz chronické antrum-gastropatie, z odebrané biopsie potvrzena CMV infekce, pro kterou zahájena léčba ganciclovirem; PCR CMV nicméně bylo negativní. Vzhledem k opakovaně negativním hemokulturám i ostatním kultivacím po 16 dnech pokus o ukončení intravenózního podávání antibiotické terapie, po třech dnech přetrvávajících teplotních špiček ale znovu podána léčba meropenemem, po sedmi dnech přidán do kombinace vancomycin. Po celou dobu intenzivně pátráno po zánětlivém fokusu. Negativní nález na RTG hrudníku a CT břicha (pouze zesílení stěny v oblasti starší umbilikální hernie), scintigrafické vyšetření bylo bez jednoznačného ložiska zánětu. Pro bolesti lokalizované zejména do oblasti bederní páteře provedena MR dolní hrudní a lumbosakrální páteře s negativním nálezem. Jícnovou echokardiografií vyloučena infekční endokarditida, stomatologickým vyšetřením fokus v dutině ústní. Dle revmatologa byla revmatoidní artritida aktuálně jen mírně klinicky aktivní, nevysvětlující vysoké hodnoty CRP a febrilie. Dne 25. ledna provedeno PET/CT vyšetření, kde nález volné tekutiny v dutině břišní a výrazně zesílené peritoneum s výrazně zvýšenou akumulací FDG hodnoceno jako aktivní peritonitida. Vzhledem k přetrvávajícím

klinickým obtížím se uchylujeme k diagnostické laparoskopii, během níž odsáto 500 ml žlutavého čirého výpotku, rozrušeny četné srůsty, makroskopicky viditelné nastříklé peritoneum, peroperačně zavedena laváž s Betadinem. Dochází k dalšímu poklesu CRP na 56 mg/l, zmírnění bolestí břicha, nicméně přetrvávají teplotní špičky. V mezidobí je k dispozici výsledek histologického vyšetření materiálu odebraného v průběhu operační revize – na peritoneu potvrzena fibroproduktivní peritonitida s přetrvávající zánětlivou celulizací. Poněkud překvapivý je nález objemných splývajících nekrotizujících granulomů v podkoží v oblasti pupku, které etiologicky pravděpodobně souvisejí s revmatoidní artritidou asociovanou s vaskulitidou. Po třech týdnech podávání meropenemu při přetrvávání teplot byla změněna antibiotická terapie na kombinaci ceftazidim a vancomycin. Molekulární pandetekce bakterií, virů i hub ve vzorku peritonea v laboratoři CHAMBON byla negativní, výpotek též kultivačně negativní. Vzhledem k dostupným nálezům byl proto učiněn terapeutický pokus užívání kortikosteroidů p.o. (prednison 60 mg s postupnou redukcí), po jejichž podání dochází k postupné normalizaci koncentrací CRP, odeznění teplot a úplnému vymizení bolestí břicha. Pacient byl 15. února 2011 propuštěn domů a předán do péče hemodialyzačního střediska, kde byla postupně snižována dávka kortikosteroidů. V dalším průběhu byl bez recidivy obtíží, dle kontrolního PET/CT za necelé tři týdny po dimisi regrese nálezu na peritoneu, koncentrace CRP kolísá mezi 8 a 20 mg/l.

■ **KOMENTÁŘ**
MUDr. Alena Paříková Ph.D.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou je nejčastější komplikací a hlavní příčinou selhání této metody léčby. Přestože výskyt peritonitid během posledních dvou desetiletí výrazně poklesl, přispívá tato komplikace velkou měrou k hospitalizacím a mortalitě pacientů léčených peritoneální dialýzou. Je zodpovědná za 40 % (27–58 %) transferů pacientů léčených peritoneální dialýzou na hemodialýzu. Incidence peritonitid se průměrně pohybuje kolem jedné epizody na 20 (15–46) patientských měsíců (Mactier, 2009). Dle doporučení ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis) by měla být incidence peritonitid v jenom centru < 1 na 18 měsíců léčby (Piraino, 2005). Mortalita související s peritonitidou kolísá mezi 2,5–6 % v závislosti na etiologickém agens. Původce peritonitidy bývá identifikován v 70 % (50–80 %) případů, u ostatních zůstávají kultivace dialyzátu opakovaně negativní.

Peritonitida při peritoneální dialýze je definována jako zmnožení leukocytů v dialyzátu nad 100/μl doprovázené zkalením dialyzátu, pozitivním kultivačním nálezem z dialyzátu a klinickou symptomatologií manifestující se bolestmi břicha a celkovou alterací stavu. Pro diagnózu je nutná přítomnost alespoň dvou příznaků z výše uvedených. Refrakterní peritonitida nereaguje na adekvátní léčbu antibiotiky cílenou dle kultivačního nálezu během pěti dní. V tomto případě má být peritoneální katétr neprodleně odstraněn s cílem protekce peritoneální membrány k dalšímu užití.

V případě kultivačně negativního nálezu po třech dnech kultivace by měl být odběr včetně určení množství leukocytů v dialyzátu zopakován. Pokud koncentrace leukocytů v dialyzátu ukazuje na perzistující infekci, musí být speciálními kultivačními technikami vyloučena potenciální neobvyklá etiologická agens – kvasinky, mykobakterie, spp. Legionella, Campylobacter, Ureaplasma, Mykoplasma, enteroviry. Pokud dojde u kultivačně negativní peritonitidy ke klinickému zlepšení a ústupu leukocytů v dialyzátu, je dle ISPD

doporučeno pokračovat v zahájené terapii s ukončením podávání aminoglykosidových antibiotik, která již většinou nejsou potřeba. Při rychlém účinku s poklesem leukocytů v dialyzátu by měla nastavená léčba trvat dva týdny. Na druhé straně, pokud nedochází k adekvátnímu účinku během pěti dnů, katétr má být odstraněn.

Po odstranění katétru v případě refrakterní peritonitidy by se mělo další 1–2 týdny dle klinických projevů pokračovat v systémové léčbě antibiotiky. Nový katétr by měl být implantován minimálně s odstupem 2–3 týdnů po explantaci. Tento postup vede většinou k eradikaci infekce a správným načasováním dalšího zahájení peritoneální dialýzy lze předejít poinfekčním srůstům a udržet možnost léčby peritoneální dialýzou (Piraino, 2005).

Nicméně vzrůstá evidence o tom, že u určité části pacientů (1–2 %) přetrvává i po odstranění katétru klinická symptomatologie peritonitidy s recidivujícím ascitem (Szeto, 2009; Szeto, 2011). Ve zvýšeném riziku jsou pacienti s vysokou koncentrací C-reaktivního proteinu. Symptomy zahrnují perzistující febrilie, abdominální bolest, klinické známky střevní obstrukce, perzistentní leukocytózu, elevaci zánětlivých parametrů a ascites. Ascites je průměrně diagnostikován dva týdny po odstranění katétru, nicméně se může začít tvořit i několik týdnů po explantaci. Nebyla nalezena korelace mezi protražovanou peritonitidou s perzistujícím ascitem po odstranění katétru a vstupní hodnotou leukocytů v dialyzátu nebo rychlostí poklesu leukocytů v dialyzátu po zahájení antibiotické terapie. Na kontrastním CT u těchto pacientů nalézáme ztlustění peritonea, peritoneální kalcifikace, ztlustění stěny tenkého a tlustého střeva, adheze střevních klíčků, známky střevní obstrukce, ascites, často septovaný, nesplňují tedy diagnostická kritéria enkapsulující sklerózu peritonitidy (Tarzi, 2008). Histologie peritonea vykazuje nespecifické známky zánětu, bez známek peritoneální sklerózy. Mortalita u těchto protražovaných peritonitid je vysoká. Incidence protražovaných peritonitid po extrakci katétru se zdá být nižší v centrech s razantnější antibiotickou léčbou před explantací.

Enkapsulující sklerózu peritonitida je nejzávažnější komplikací peritoneální dialýzy, často fatální, při které dochází k progresivní skleróze peritonea. Střevní klíčky jsou zavzaty do fibrozní tkáně, dochází k adhezím, obstrukci a ischemizaci střeva, která i po přerušení peritoneální dialýzy dále progreduje. Podle

některých prací, pokud je enkapsulující sklerózu peritonitida zachycena v počátečním stadiu, peritoneální dialýza přerušena a včas zahájena imunosupresivní terapie (kortikosteroidy, mykofenolát mofetil) nebo antifibrotická léčba (colchicin, tamoxifen), může být přežití pacientů zlepšeno (Sampinon, 2010).

Je spekulativní, zda pacienti s ascitem při protražované peritonitidě, s kultivačně negativním nálezem, patří do skupiny 30 % pacientů s bakteriální peritonitidou, u nichž etiologické agens zůstává nejasné. Abdominální kolekce tekutiny či klinicky se projevující subileózní stav mohou být iniciální fází enkapsulující sklerózu peritonitidy. Je známo, že iniciální fáze enkapsulující sklerózu peritonitidy projevující se peritoneálním zánětem, subfebriliemi a elevací zánětlivých parametrů, nemusí být doprovázena radiologickým nálezem, který by splňoval kritéria enkapsulující sklerózu peritonitidy. Z tohoto důvodu jsme u výše uvedeného pacienta po vyloučení bakteriální etiologie zahájili léčbu kortikosteroidy, která byla, jak jsme později zjistili, prospěšná.

Ukazuje se, že léčba peritonitid by měla být razantní, s cílem rychlého poklesu leukocytů v dialyzátu a rychlého ústupu systémových zánětlivých příznaků. Pokud nedojde k promptnímu účinku při cílené antibiotické terapii, měl by být katétr bez prodlevy odstraněn. Pozornost by měla být upřena ne na zachování peritoneálního katétru, ale na ochranu peritonea a samotného pacienta. Šance na další úspěšnou léčbu peritoneální dialýzou je u těchto pacientů velmi nízká. Přímá konverze na hemodialýzu může zabránit dalším komplikacím po opětovném zahájení peritoneální dialýzy.

Literatura

- Mactier R. Peritonitis is still the Achilles' heel of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29:262–266.
- Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005;25:107–131.
- Sampinon DE, Korte MR, Barreto DL, et al. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 2010;30:163–169.
- Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Recurrent and relapsing peritonitis: causative organisms and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 2009;54:702–710.
- Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Persistent symptomatic intra-abdominal collection after catheter removal for PD-related peritonitis. *Perit Dial Int* 2011;31:34–38.
- Tarzi RM, Lim A, Moser S, et al. Assessing the validity of an abdominal CT scoring system in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1702–1710.

Klub mladých nefrologů

Třešť u Jihlavy, 25.–26. 11. 2011

Nová léčebná doporučení a jejich aplikace v klinické praxi

(za podpory společnosti ROCHE ve spolupráci s Českou nefrologickou společností)

ODBORNÉ PŘEDNÁŠKY

- | | | |
|---------------------|----------------|---|
| 25. 11. 2011 | 19.00 h | <i>Jak budeme léčit nemoci ledvin v blízké i vzdálenější budoucnosti</i>
prof. MUDr. Vladimír Tesar, DrSc. |
| 26. 11. 2011 | 8.30 h | <i>Nová doporučení v léčbě anémie</i>
Garant: doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc. |
| | 10.00 h | <i>Nová doporučení v léčbě pacientů po transplantaci ledvin</i>
Garant: prof. MUDr. Ondřej Viklický |
| | 11.30 h | <i>Nová doporučení v léčbě hypertenze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin</i>
Garant: prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc. |

Registrační formulář na stránkách ČNS – www.nefrol.cz