

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 2 Číslo 1

Únor 2004

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.,
????????????????????

1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,
Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
Institut klinické a experimentální medicíny,
Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

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

Redakce:

Mgr. J. Hořejší
Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2003
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

- **Kombinovaná transplantace jater a ledviny:
chrání jaterní štěp ledvinu před rejekcí? 3**
- **Dávkování mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA) na základě
koncentrací stanovených dvě hodiny po jeho podání (C2)
u stabilních nemocných po transplantaci ledviny 4**
- **Problematika hemodialýzy v pokročilém stáří: co o ní víme? 6**
- **Je rozdíl mezi „high-flux“ a „low-flux“ dialýzou klinicky významný?
Analýza výsledků HEMO studie 7**
- **Nový přístup k výzkumu v oblasti uremických toxinů
– charakteristika a klasifikace dosud známých molekul 10**
- **Dokladů pro poškození tubulů a intersticia ledvin
v důsledku proteinurie přibývá 12**
- **Metaanalýza studií léčby difuzní proliferativní lupusové nefritidy 13**
- **Mikroalbuminurie, na rozdíl od zvýšeného CRP, není rizikovým
faktorem aterosklerotického poškození ledvin 15**



Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



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

Když jsme před rokem začali připravovat první číslo *Postgraduální nefrologie*, byli jsme velmi zvědaví, zda se naše úsilí setká s příznivou odezvou. Nyní, na konci prvního ročníku, ve kterém jsme pro vás vybrali a okomentovali celkem 34 článků z nejruznějších renomovaných nefrologických periodik, můžeme konstatovat, že ohlas, s nímž jsme se setkali, předčil naše očekávání. Snažili jsem se vybírat různorodá témata, která by vám pomohla zorientovat se v nepřeberné nefrologické literatuře. Dotkli jsme se některých klasických témat, mezi něž nepochybně patří léčba různých typů glomerulopatií, autoritativních doporučení pro léčbu arteriální hypertenze, otázek zpomalení progresu renálního selhání. Neopomněli jsme diabetes mellitus jako příčinu renálního selhání. Zabývali jsem se včasným zahájením dialyzační léčby, problémy se zařazováním nemocných do čekací listiny na transplantaci, některými dilematy imunosupresivní léčby i novými poznatky z oblasti potransplantačních infekcí. Věnovali jsme se rovněž problémům nefrologické farmakoekonomiky i demografickému vývoji v různých částech světa. Všechny články jsme se snažili zasadit do širšího kontextu publikované literatury, aby prezentovaný pohled nebyl jednostranný.

Nyní stojíme na prahu ročníku druhého, ve kterém bychom chtěli svou práci ještě zlepšit. Proto jsme se rozhodli rozšířit počet čísel *Postgraduální nefrologie* na šest ročně a doplnit autorský tým o další spolupracovníky, jmenovitě o doc. MUDr. Miroslava Mertu, CSc., z Nefrologické kliniky 1. LF UK a VFN, a MUDr. Ondřeje Viklického, CSc., z Institutu klinické a experimentální medicíny. Samozřejmě, že bychom byli velmi rádi, kdybyste nám zasílali své připomínky a zejména nás upozorňovali na témata, o nichž byste se chtěli ve své *Postgraduální nefrologii* více dozvědět a na témata tzv. „horká“.

Práce na jednotlivých číslech nespočívala jenom ve výběru vhodných článků a psaní jednotlivých komentářů. Zahrnovala i redakční práci, které se ujalo *Mezinárodní medicínské nakladatelství s.r.o. – dnes Medical Tribune CZ* – a jeho pracovníci *mgr. J. Hořejší a mgr. D. Lipovská*. A podle anglického rčení „*last but not least*“ patří náš vděk i MUDr. E. Houbové a společnosti Roche s.r.o., za jejich ochotu nezištně přispívat k dalšímu vzdělávání české nefrologické komunity a velkorysé dodržování nezávislosti.

Vám čtenářům přejeme v roce 2004 hodně profesionálních úspěchů a mnoho zdraví pro naše pacienty.

Štefan Vítko
Vladimír Tesar
Sylvie Sulková

Kombinovaná transplantace jater a ledviny: chrání jaterní štěp ledvinu před rejekcí?

Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Selby RR, Cho YW. Analysis of the United Network for Organ Sharing database comparing renal allografts and patient survival in combined liver-kidney transplantation with the contralateral allografts in kidney alone or kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2003;76:348-353.

Fong se spolupracovníky z University of Southern California Center for Liver Disease porovnali výsledky kombinovaných transplantací jater a ledviny (odebraných od stejného dárce) s výsledky kombinovaných transplantací pankreatu a ledviny a izolovaných transplantací ledvin. Ze dvou ledvin zemřelého dárce byla vždy jedna transplantována spolu s játry (kidney-liver transplanation, KLT, $n = 800$) a druhá buď samostatně (kidney alone transplant, KAT, $n = 628$), nebo společně s pankreatem ($n = 172$). Zjistili, že jednorocní i pětileté kumulativní přežívání nemocných i štěpů bylo ve skupině KLT významně horší ($p < 0,001$) než přežívání v obou kontrolních skupinách. Protože kumulativní křivky přežívání nemocných divergovaly již v nejčasnějším potransplantačním období, vznikla otázka, zda horší přežívání štěpů není ovlivněno zejména úmrtími nemocných s funkčními ledvinami. Proto byli z další analýzy vyloučeni nemocní, kteří zemřeli s funkčním ledvinovým štěpem. Tím bylo potvrzeno, že hlavní příčinou horšího přežívání ledvinových štěpů při kombinované transplantaci ledvin a jater je vyšší mortalita příjemců v této skupině v prvních třech měsících po operačním výkonu. Incidence akutních ledvinových rejekcí byla v prvních šesti měsících po transplantaci nejnižší právě u nemocných s kombinovanou transplantací ledviny a jater (21,5 %). Protože vliv imunologických faktorů na přežívání štěpů lze nejlépe demonstrovat na imunologicky rizikových nemocných (s vysokou frekvencí anti-HLA protilátek nebo s neshodami v HLA antigenech), byla další analýza zaměřena právě na ně. Přežívání štěpů příjemců bez rejekce bylo rovněž nejvyšší u nemocných po kombinované transplantaci ledviny a jater, to znamená, že kromě akutní rejekce hrály roli i další faktory, zejména chronická nefropatie štěpu. S tím byla v souhlasu incidence chronické rejekce ledvinového štěpu, která byla ve skupině s kombinovanými transplantacemi ledvin a jater statisticky významně nižší (2 %, $p < 0,01$) než v obou kontrolních skupinách (samotná ledvina 8 %, ledvina a pankreas 6 %). Autoři svou práci uzavřeli konstatováním, že játra mají asi skutečně jakýsi ochranný vliv na přežívání ledvinového štěpu. Protože nemocní indikovaní ke kombinované transplantaci ledviny a jater jsou obvykle v neporovnatelně těžším klinickém stavu, je u nich peritransplantační mortalita podstatně vyšší. Plná využitelnost bude záviset na zlepšení intenzivní péče.

KOMENTÁŘ
MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Kombinované transplantace jater a ledviny se staly akceptovanou metodou léčby nemocných s metabolickými chorobami, které postihují oba orgány (např. primární oxalóza), nemocných s renálním selháním komplikovaným virovými hepatitidami nebo nemocných s dysfunkcí obou orgánů (polycystické choroby ledvin a jater). (První kombinovanou transplantaci ledviny a jater provedl zřejmě Margreiter v roce 1984; v České republice bylo doposud provedeno devět transplantací jater a ledviny, z toho pět kombinovaných KTL a další čtyři v jedné době.) Již starší experimentální práce provedené na prasatech a krysách naznačovaly, že problematika nabyla na zajímavosti zejména po publikování prvních klinických výsledků potvrzujících „ochranný“ vliv jater před rejekcí ledvinového štěpu (Rasmussen, 1995) v případech, kdy oba orgány pocházely od stejného dárce. Hypotéza získala další podporu po zprávách dokládajících, že když ledvina byla současně s játry transplantována nemocným s pozitivní křížovou zkouškou, hyperaktivní rejekce nevznikla a cross-match se záhy poté negativizovala. Později Kaznelson a Cecka prokázali, že přežívání funkčních štěpů u příjemců se dvěma a více neshodami v HLA antigenech nebo s vysokou frekvencí protilátek proti HLA antigenům se neliší, a tato hypotéza byla zpohybněna.

Předností komentované práce je analýza větší skupiny nemocných, kteří byli sledováni delší dobu než v pracích předchozích autorů. Za její hlavní problém lze označit skutečnost, že neuvádí příčiny selhání ledvin ani jater (základní diagnózy), které významným způsobem výsledky kombinovaných transplantací ovlivňují. Nutno dodat, že hypotéza o specifickém vlivu jater na transplantovanou ledvinu byla do určité míry zpochybněna retrospektivní analýzou Collaborative Transplant Study, ve které bylo porovnáváno přežívání kombinovaných transplantací ledviny a jater ($n = 383$) a kombinovaných transplantací ledviny a srdce ($n = 105$) (Opelz, 2002). Autoři došli k závěru, že jednorocní přežívání štěpů při kombinovaných transplantacích ledviny a jater je významně horší než přežívání samostatných ledvin ($p < 0,0001$), avšak po osmi letech sledování se výsledky srovnaly (62 vs. 61,9 %). Proto se domnívají, že koncepce ochranného vlivu jater by měla být znovu prozkoumána.

Literatura

Katznelson S, Cecka JM. The liver neither protects the kidney from rejection nor improves kidney graft survival after combined liver and kidney transplantation from the same donor. *Transplantation* 1996; 61:1403-1405.

Opelz G, Margreiter R, Dohler B. Prolongation of long-term graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation* 2002;74:1390-1394.

Margreiter R, Kornberger R, Koller J, et al. Can liver graft from the same donor protect a kidney from rejection? *Transpl Proc* 1988;20:522.

Dávkování mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA) na základě koncentrací stanovených dvě hodiny po jeho podání (C2) u stabilních nemocných po transplantaci ledviny

Einecke G, Mai I, Fritzsche I, Slowinski T, Waiser J, Neimayer H-H, Budde K. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 215-222.

V současnosti není pochyb o tom, že pro zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin je klíčová správně vedená imunosuprese kalcineurinovými inhibitory (CNI). Nejčastěji používaným imunosupresivním režimem je trojkombinace obsahující kromě CNI i mykofenolát mofetil a kortikoidy. Přestože se cyklosporin A podává již déle než 20 let, jeho optimální dávkování je stále předmětem živých diskusí. V poslední době bylo publikováno několik prací prokazujících, že dávkování založené na vyšetření koncentrace před podáním další dávky (C0) není příliš přesné, protože tyto koncentrace jenom velmi volně korelují s jeho celkovou expozicí (vyjádřenou plochou pod křivkou plazmatických koncentrací – AUC). Z četných farmakokinetických studií vyplynulo, že s AUC lépe korelují koncentrace stanovené dvě hodiny (C2) po podání mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA). Nečetné doklady o zlepšení klinických výsledků při tomto způsobu monitorování pocházejí ze souborů nemocných sledovaných v prvních měsících po transplantaci ledviny. Jen velmi málo prací se zabývá významem tohoto způsobu monitorování u nemocných v delším odstupu po chirurgickém výkonu (déle než 12 měsíců od transplantace ledviny).

G. Einecke z Berlína ve své práci analyzuje klinické výsledky u 127 nemocných, kteří byli v průměru 85 měsíců po transplantaci ledviny. Všichni byli léčeni imunosupresivní trojkombinací cyklosporinu, mykofenolát mofetil a kortikoidy. Pro pochopení výsledků práce je nutno zdůraznit, že dávky ME-CsA byly určovány na základě C0 (cílové koncentrace 90–120 ng/ml, vyšetřeno specifickou monoklonální protilátkou, CEDIA, Microgenics Corp. Remont, CA). Pro účely studie byly u všech příjemců stanoveny i koncentrace cyklosporinu dvě hodiny po podání ME-CsA (C2), ale imunosuprese se neřídila získanými hodnotami. Dosažené klinické výsledky byly velmi dobré. V průběhu 14měsíčního sledování byly zaznamenány pouze dvě epizody akutní rejekce a jenom tři štěpy selhaly z důvo-

du chronické nefropatie (chronickou rejekcí). Přežívání štěpů činilo ve sledovaném období 97,5 %. Žádný nemocný nezemřel, takže přežívání nemocných bylo 100 % (nešlo o jednorocní přežívání štěpů). Průměrné hodnoty kreatininu v séru jen mírně stouply (ze 149 na 167 $\mu\text{mol/l}$). U 21 nemocných (17 %) byly zjištěny známky nefrotoxicity, které byly u devíti příjemců potvrzeny biopsicky. Porovnání průměrných koncentrací C0 a C2 mezi nemocnými s biopsicky potvrzenou rejekcí nebo suspektní nefrotoxitou a infekcí nepřineslo žádný statisticky významný rozdíl, protože četnost uvedených klinických příhod byla relativně nízká. Průměrné koncentrace C0 činily 105 ± 34 ng/ml. Průměrné C2 koncentrace dosahovaly 564 ± 186 ng/ml (104 až 1 106 ng/ml). I když naměřené C2 byly nižší než cílové koncentrace doporučené pro příslušné časové potransplantační období (Levy, 2001), u nemocných nebyly zaznamenány významné klinické obtíže. Průměrné dávky cyklosporinu činily $2,5 \pm 0,8$ mg/kg/den. Při hodnocení intra-individuální variability absorpce ME-CsA (poměr C2 a příslušné dávky ME-CsA, poměrem C0/C2) u podskupiny 30 nemocných byly (vždy na podkladě měření v deseti časových bodech) vypočteny plochy pod křivkami plazmatických koncentrací CsA a současně i korelace mezi AUC a koncentracemi v jednotlivých časových bodech. Vrcholové koncentrace dosahovaly 769 ± 197 ng/ml a bylo jich dosaženo v průměru za 1,2 hodiny po podání ME-CsA. Průměrná plocha pod křivkou plazmatických koncentrací CsA činila $3\,405 \pm 537$ ng/h/ml. Významné korelace byly prokázány nejen mezi AUC a C2, ale i mezi AUC a C0, resp. C3. Minimální koncentrace C0 nejlépe korelovaly s úplnou křivkou AUC ($r = 0,41$), kdežto hladiny C2 nejlépe korelovaly se zkrácenou křivkou AUC₀₋₄, která je odrazem absorpční fáze.

Autoři v závěru konstatují, že u nemocných s delším odstupem od transplantace (déle než 3 měsíce) jsou C0 koncentrace 100 ng/ml a C2 koncentrace v rozmezí 500 až 600 ng/ml velmi dobře tolerované a zajišťují bezpečnou profylaxi akutních rejekčních epizod. Koncentrace C2 mohou být navíc dobrým vodítkem pro odhalení nadměrné expozice CsA, která obvykle ústí v nefrotoxické poškození štěpu, a mohou tak přispět ke zlepšení dlouhodobého přežívání štěpů. Dolní bezpečnou hranici C2 koncentrací autoři stanovit nemohli, protože ze snížených průměrných hodnot C2 nebylo možno identifikovat nemocné se zvýšeným rizikem rejekcí.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítka, CSc.

Optimální využití imunosupresivních vlastností cyklosporinu A je značně limitováno jeho značně úzkým terapeutickým „oknem“; proto se jeho dávkování řídí koncentracemi v plné krvi. Původně bylo monitorování ME-CsA založeno na vyšetření minimálních kon-

centrací, tj. ze vzorku krve odebraného ráno před podáním další dávky (tzv. C0). Později bylo prokázáno, že C0 nejsou dobrým měřítkem jeho celkové expozice, protože jen velmi volně korelují s klinickými výsledky. Farmakokinetické studie potvrdily, že lepší korelace mezi klinickými výsledky poskytuje vyšetření celkové expozice vyjádřené plochou pod křivkou (AUC_{0-12}). Protože tento způsob monitorování nelze v klinické praxi běžně použít, byl hledán jeden časový bod, který by s AUC co nejlépe koreloval. Takovým bodem je odběr provedený dvě hodiny po podání; koncentrace v tomto bodě (C2) se příliš neliší od maximálních koncentrací (C_{max}). Na základě farmakokinetických studií byly navrženy doporučené cílové koncentrace v závislosti na době od transplantace ledviny (suppl. Transplantation). Problém spočívá v tom, že naprostá většina prací o C2 monitorování byla provedena v prvních měsících po transplantaci a údaje z pozdějších období jsou nečetné.

Diskutovaná studie je jednou z prvních evropských prací, která se zabývá monitorováním C2 v pozdější fázi po transplantaci ledviny. Její výsledky jsou však limitovány. Autoři předně nemohli odpovědět na otázku, zda je z klinického hlediska výhodnější monitorování C2 než C0, protože studie neobsahovala kontrolní skupinu nemocných léčených na základě C0.

Nakolik jsou výsledky diskutované práce konzistentní s výsledky srovnatelných studií? V norské studii, která byla zveřejněna v říjnovém čísle Transplantation a která zahrnovala více než 1 000 nemocných po transplantaci ledviny, byl cyklosporin rovněž dávkován na základě C0 (cílové rozmezí 75–125 ng/ml) a u nemocných byly jednorázově vyšetřeny koncentrace C2. Průměrné dávky cyklosporinu činily $2,8 \pm 1,1$ mg/kg/den a průměrné C0 koncentrace dosáhly 112 ± 31 ng/ml, tj. byly jenom o málo vyšší než v komentované studii. Průměrné C2 koncentrace byly 697 ± 211 ng/ml, tj. asi o 100 ng/ml vyšší než v komentované práci, přičemž cca 30 % nemocných mělo koncentrace vyšší než 800 ng/ml a 15 % nemocných mělo koncentrace nižší než 500 ng/ml.

Cole z Toronto General Hospital převedl 175 nemocných léčených cyklosporinem dávkovaným na základě koncentrací C0 (cílové koncentrace nebyly uvedeny) na dávkování na základě koncentrací C2, přičemž u naprosté většiny nemocných byla transplantace provedena před více než 12 měsíci. Téměř polovina nemocných měla při C2 kontrolách vyšší než doporučené koncentrace. Po redukci dávek téměř u poloviny z nich (42 % v rozmezí a 48 % méně než 10 %) kreatininémie klesla (ze $153 \mu\text{mol/l}$ na $132 \mu\text{mol/l}$) (Cole, 2003). Autoři nezjistili významnou korelaci mezi koncentracemi C0 a C2 ($r = 0,14$; $p < 0,05$). Studie nemohla prokázat to nejdůležitější, tj. jaký byl dlouhodobý vliv dávkování na podkladě C2 koncentrací, protože nemocní byli sledováni pouze 15 měsíců. Dávky cyklosporinu v celé skupině byly na začátku $3,5 \pm 1,4$ mg/kg/den, po jejich úpravě na základě C2 cílových koncentrací se snížily na $2,8$ mg/kg/den

(v podskupině, která podstoupila redukci až $4,5$ mg/kg/den). Závěrem autoři konstatují, že optimální expozice (AUC) ani koncentrace C2 při dlouhodobé léčbě cyklosporinem nebyly sice doposud spolehlivě stanoveny, zdá se však, že mohou být nižší než 800 ng/ml.

V tomto kontextu je ojedinelá práce Citteria (2003), který sledoval 79 nemocných po transplantaci ledviny 55 měsíců. Zjistil, že nemocní bez histologických známek chronické nefropatie štěpu měli vyšší expozici CSA (AUC 5 700 vs. 4 000 ng/h/ml) i vyšší koncentrace C2 (1 000 ng/ml vs. 640 ng/ml), přičemž C0 koncentrace nebyly u těchto skupin rozdílné (181 vs. 187 ng/ml). Interpretaci jeho výsledků ztěžuje skutečnost, že nemocní v této studii nebyli léčeni imunosupresivní trojkombinací, ale jen kombinací ME-CSa a kortikoidů, takže cílové koncentrace CsA byly vyšší než při trojkombinační léčbě.

Co z diskutované studie, která je jednou z prvních evropských prací na toto téma, vyplývá? Předně, průměrné koncentrace C2 500–600 ng/ml byly nižší, než hodnoty doporučované americkými autory, vyšší koncentrace byly spojeny s nefrotoxicitou. Jaké jsou důsledky nižší expozice ME-CSa, ze studie nevyplývá, nicméně z jiných prací lze předpokládat, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem chronické nefropatie štěpu.

Z uvedeného přehledu lze konstatovat, že farmakokinetické studie dokazují přednost monitorování C2 koncentrací cyklosporinu v časném období po transplantaci ledviny. Z praktických důvodů však nebyl tento postup doposud plně akceptován (nebyla publikována žádná studie, ve které by byl nemocným cyklosporin podáván na základě C2 koncentrací dlouhodobě od transplantace ledviny). Zatím však chybí exaktní důkaz o tom, že u nemocných přináší dávkování cyklosporinu na podkladě C2 koncentrací lepší klinické výsledky než při monitorování C0. Takový průkaz může poskytnout pouze prospektivní randomizovaná klinická studie, ve které budou porovnány skupiny nemocných léčených na základě koncentrací C0 a C2.

Literatura:

- Citterio F, Scata MC, Pozzeto G, Nanni G, Castagneto M. Long-term predictive value of cyclosporine microemulsion C2 level for chronic renal allograft dysfunction. *Transpl Proc* 2003;35:2894-2898.
- Cole E, Maham N, Cardella C, Catran D, Fenton S, Hamel J, O'Grady C, Smith R. Clinical benefits of Neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75:2086-2090.
- International Neoral Renal Transplantation Study Group. Cyclosporine microemulsion (Neoral) absorption profilig and sparse-sample predictors during first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:148-156.
- Levy GA. C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression f???? the Neoral formulation. *BioDrugs* 2001;15:279-290.
- Midtvedt K, Fuachland P, Bergan S, Hoiegggen A, Allan S, Svarstad E, Bergerem H, Eriksen BO, Pfeffer PF, Dalen I, Leivestad T. C2 monitoring in maintenance renal transplant recipients: is it worthwhile? *Transplantation* 2003;76:1236-1238.
- Sitland T, Kiberg B, Lawen J, et al. Conversion of long-term, Neoral treated kidney transplant recipients from C0 to C2 cyclosporine using Neoral immunosuppression: six month follow-up. *Am J Transplant* 2002;2(Suppl 3):232.

Problematika hemodialýzy v pokročilém stáří: co o ní víme?

Joly D, Anglicheau D, Alberti C, et al. Octogenarians reaching end-stage renal disease: Cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1012-1021.

Studie francouzských autorů je jedna z mála, které se zabývají konkrétní situací náhrady funkce ledvin v pokročilém stáří. Skutečnost, že (nejen) nefrolog je stále více a více konfrontován s geriatrizací své subspecializace, je sice často deklarována, ale v obecné rovině; maximálně jsou uvedena impresivní demografická data. Stručným demografickým nárysem je přesto vhodné začít: v roce 1997 bylo v USA více než 20 % pacientů vstupujících do dialyzačního programu ve věku 75 a více let, což představuje téměř trojnásobné zvýšení proporcionálního zastoupení této věkové kategorie. Situace u nás je analogická. Přitom koncepce péče o velmi staré pacienty v dialyzačním programu je neúplná, léčení ve smyslu náhrady funkce ledvin jim sice není odpíráno, ale doprovodná komplexní péče je často improvizovaná v podmínkách rozporu mezi požadavky na ekonomickou prosperitu a nevyhodností současného bodovacího systému vzhledem k potřebám starých pacientů na dialýze.

Je však zařazení pacientů do dialýzy v tomto věku a věku ještě pokročilejším pro ně opravdu nejvhodnější? Jaký je vlastně osud velmi starých lidí v dialyzačním programu? Přináší jim dialýza kvalitativně přijatelný život? Nebo tito lidé na dialýze neprospívají a trpí? Co když je pro tyto pacienty dialýza nevhodná a volba konzervativního postupu je plně medicínsky odůvodněná?

Do studie bylo zařazeno 146 osob ve věku 80 a více let, s chronickým selháním ledvin a clearance endogenního kreatininu nižší než 10 ml/min (0,167 ml/s), neboli ve stadiu V podle klasifikace K/DOQI, s obdobím sledování 1989 až 2000. U pacientů bylo zvažováno, zda zvolit konzervativní či dialyzační léčení. Rozhodování o způsobu léčby na daném pracovišti bylo součástí týdenních porad celého týmu (nefrologové, sociální pracovník, dietolog, psycholog) a byl zvažován i postoj ošetřujícího („domácího“) lékaře, příbuzných a samozřejmě i postoj pacienta (pokud to jeho stav umožňoval); základním východiskem pro rozvalu byla prezentace ošetřujícího nefrologa. Pro rozhodování nebyly sestaveny žádné formální postupy či pevná kritéria, zvažoval se možný přínos dialyzačního léčení pro každého pacienta individuálně, podle konkrétní zdravotní a sociální situace.

Do dialyzačního programu bylo zařazeno celkem 101 pacientů, 41 bylo léčeno konzervativně. Medián přežívání dialyzovaných pacientů byl 29 měsíců, při konzervativním postupu 9 měsíců. Déle než dva roky přežívalo více než 60 % pacientů zařazených do dialyzačního programu (avšak i určitá část pacientů léčena konzervativně).

Prognostickými faktory pro volbu konzervativního postupu se jevíly sociální izolace, nízká funkční kapacita (Karnofsky skóre nižší než 40) a pozdní odeslání na nefrologické pracoviště. Tyto faktory by sice mohly odrážet samotný fakt pokročilých medicínských komplikací, avšak v počtu přidružených onemocnění nebyl mezi zařazenými a nezařazenými pacienty žádný rozdíl. Jedním z výrazně pozitivních prognostických faktorů pro zařazení i pro přežívání v dialyzačním programu byla vyšší hodnota BMI.

I když v jednotlivých přidružených komplikacích (malignita, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin aj.) nebyl rozdíl, je potřeba uvést, že tíže onemocnění zvažována nebyla.

Při rozdělení na tři časová období bylo patrné, že počet, resp. zastoupení pacientů vstupujících do dialyzačního programu, se postupně zvyšoval; buď tedy byla kritéria „volnější“, nebo byli pacienti méně komplikovaní.

Převažující příčinou úmrtí ve skupině léčené konzervativně byla urémie, avšak ta představovala „jen“ jednu třetinu případů. Další častou příčinou byla kardiální příhoda a akutní cévní příhoda (obě přibližně u pětiny případů). U dialyzovaných pacientů v této věkové kategorii překvapivě nedominovaly srdeční komplikace, ale cévní příhody a malignity, relativně časté (16 %) bylo vyřazení z dialyzačního programu.

V diskusi se autoři zamýšlejí nad svými rozhodnutími nezařadit pacienta do dialyzačního programu. Uvádějí mimo jiné, že nikdy toto rozhodnutí nebylo pacientem ani příbuznými zpochybněno a nikdy příbuzní nevyžadovali „nezávislé“ stanovisko jiného odborníka. Skutečné „silné“ důvody pro nezařazení pacienta, jako demence, terminální malignita či kachexie, přitom byly ojedinělé. Autoři tak otevřeně přiznávají, jak obtížné je rozhodnutí, zda pacienta zařadit či nezařadit. Svě výsledky u dialyzovaných pacientů považují za velmi povzbuzující a doporučují, aby původní nihilismus k odesílání velmi starých osob na specializovaná nefrologická pracoviště byl přehodnocen.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Vývoj demografických dat o populaci má v nefrologii mimořádně velký význam a ukazuje, že role lékaře zdaleka není jen medicínsky odborná, ale že vystavuje lékaře situacím, kdy o životě pacienta může a musí rozhodovat podle podstatně bůře definovaných kritérií. Pro sejmутí tíhy tohoto rozhodnutí je užitečné pokud možno co nejpodrobněji znát důsledky obou variant.

V počátcích chronické hemodialýzy („period of survival“, 60.–70. léta minulého století) bylo takovéto rozhodování pragmatické: starší lidé nebyli zařazováni proto, že dialyzační kapacita pro ně nestačila. Dnes je situace zcela odlišná, a tak nastává paradoxně opačný problém – o to větší, že počet léčených pacien-

tů se selbáním ledvin se zvýšil mnohem více, než předpovídaly sofistikované programované prognózy. Zatímco v roce 1981 byl v USA počet zařazených pacientů ve věku nad 75 let vztažený na 1 milion populace daného věku 141, o dvacet let později byl tento počet více než desetkrát vyšší (1 541 osob na milion obyvatel příslušné věkové kategorie).

Tento vzestup je dán nejen dostupností dialyzačního léčení, ale obecně i nižší kardiovaskulární mortalitou v populaci. Pacient, který by dříve zemřel na srdeční komplikace, se dnes dožívá vyššího věku, ve kterém například dospěje k selbání ledvin, jebož by se dříve nedožil.

Práce autorů není „vědecká“ v přísném slova smyslu. Především sami autoři ukazují, jak obtížně definovatelné je rozhodování lékaře za určitých okolností. Analýza obou srovnávaných podskupin (délka života, mortalita a její příčiny, výskyt přidružených komplikací, sociální okolnosti) ukazuje určité směry, které můžeme v orientaci na problematiku péče o velmi staré osoby se selbáním ledvin zobecnit. Především je třeba usilovat, aby se tito lidé k nefrologovi dostali včas. Je třeba zvýšit povědomost o nemocech ledvin ve stáří, o jejich průběhu a zvláštnostech, o specifikách náhrady funkce ledvin. Ukazuje se, že pacient, který je zařazen v dobrém stavu (funkční kapacita, nutriční stav), může v dialyzačním programu žít téměř stejně dlouho jako bez selbání ledvin, resp. že doba délky života na dialýze je velmi uspokojivá a podstatně delší, než byla dříve. K takovému postupu je však třeba propojit obor nefrologie a gerontologie jak v odborné spolupráci, tak v organizačním zajištění.

Vlastní provedení hemodialýzy (která ve velmi pokročilém stáří zcela převažuje nad peritoneální dialýzou) je prakticky shodné jako u ostatních pacientů. Autoři volili převážně režim tří dialýz týdně, s poklesem koncentrace močovině alespoň o 65 %. Protože však u velmi starých osob dáváme zcela nepochybně přednost kvalitě života nad jeho absolutní délkou a přitom víme, že orgánové rezervy jsou vesměs sníženy, a tudíž snáze nastane intolerance ultrafiltrace či dysekvilibrium, netrváme na absolutním dodržení předepsaného zadání dialýzy a postup modifikujeme s preferencí bezpečnosti. Tolerance pacienta vůči změnám dialýzy musí být individuálně ověřena; k tomu mohou pomoci například on-line sledování změn objemu intravaskulární tekutiny apod. Stejně tak je třeba opatrně zvažovat přidruženou medikaci a dávky léků; riziko lékových interakcí a intolerance je vysoké.

Ve stáří jsou nemoci součástí života a mnohé z nich nelze vyléčit. Pak je v popředí naučit se s danou nemocí žít. Kvalita života má pak jiné dimenze: pro pacienta je důležitá soběstačnost, schopnost se obsloužit a mít alespoň někoho nablízku („sociální kontakt“). Toto jsou z pohledu mladších a zdravých osob sice zanedbatelné podružnosti, ale tým, který se o lidi ve vysokém věku stará, by to měl vědět a měl by z této skutečnosti při volbě léčby svých pacientů vycházet.

Literatura

- Davison AM. Renal disease in the elderly. *Nephron* 1998;80:6-16.
Luke RG, Beck LH. Gerontologizing nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1824-1827.
Oreopoulos GD, Dimkovic N. Geriatric nephrology is coming of age. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1099-1101.

Je rozdíl mezi „high-flux“ a „low-flux“ dialýzou klinicky významný? Analýza výsledků HEMO studie

Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3251-3263.

Studie HEMO je považována za jednu z nejvýznamnějších v oblasti rozhodování o hemodialyzační strategii. Její první výsledky publikoval Eknayan se spolupracovníky v časopise *NEJM* v roce 2002. Předkládaná práce Cheunga a spol. z roku 2003 přináší další analýzu výsledků; pro přiblížení pojetí studie a jejich výsledků je však třeba představit obě práce společně.

Především je třeba se zmínit o vlastní studii HEMO, jejím cíli, pojetí a sestavení. Jde o prospektivní multicentrickou randomizovanou studii provedenou v USA (financovanou z prostředků National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease), jejímž cílem bylo určit, je-li pro prognózu, mortalitu a morbiditu dialyzovaných pacientů rozhodující propustnost dialyzační membrány.

Studie trvala déle než pět let, první pacient byl randomizován v březnu 1995, poslední v říjnu 2000. Celkem bylo zařazeno 1 846 pacientů. Všichni byli pro chronické selhání ledvin pravidelně třikrát týdně hemodialyzováni. Průměrný věk všech pacientů byl 57,6 let, 44 % z nich byli diabetici, 80 % mělo na počátku studie kardiovaskulární onemocnění a průměrná koncentrace albuminu v séru byla 36 g/l. Reziduální diurézu na počátku studie měla přibližně třetina pacientů. Průměrná délka dialyzačního léčení před zahájením studie byla 3,7 roku.

Protokol studie měl z hlediska dialyzační strategie čtyři větve: „low-flux“ (nízká propustnost) + standardní hodnota Kt/V, „low-flux“ + vysoká hodnota Kt/V, „high-flux“ (vysoká propustnost) + standardní hodnota Kt/V, „high-flux“ + vysoká hodnota Kt/V. Parametr Kt/V byl počítán běžným postupem z koncentrací močovině před a po dialýze, parametr propustnosti dialyzátoru byl hodnocen z hlediska clearance β_2 -mikroglobulinu jako reprezentanta středně molekulárních retinovaných látek. Jako „high-flux“ bylo možné použít dialyzátory, u nichž výrobce uváděl clearance β_2 -mikroglobulinu vyšší než 20 ml/min, za „low-flux“ byly primárně považovány dialyzátory s hodnotou nižší než 10 ml/min.

Většinu „low-flux“ dialyzátorů představovaly F8 (Fresenius) a CA210 (Baxter); z „high-flux“ dialyzátorů byly nejvíce zastoupeny F80 (Fresenius) a CT190 (Baxter). Během studie bylo běžné opětné používání dialyzátorů („reuse“) podle zavedených zvyklostí jednotlivých center ve studii. Jen něco málo přes 10 % „high-flux“ procedur proběhlo na dialyzátorech, které nebyly použity opakovaně.

Za hlavní ze sledovaných primárních proměnných byla v uvedených čtyřech podskupinách (protokol „dvakrát dva“) považována celková mortalita (ACM – „all cause mortality“). Dále byly analyzovány vedlejší primární a později definované sekundární proměnné, k nimž patřily mimo jiné příčina úmrtí, příčina hospitalizací, pokles sérové koncentrace albuminu (resp. doba, za kterou došlo k prvnímu poklesu sérové koncentrace albuminu o 15 %), kardiovaskulární a infekční komplikace a řada dalších. Srovnání, zda „high-flux“ membrána je „výhodnější“, bylo provedeno i pro věk, reziduální funkci ledvin, délku dialýzy atd., a to vždy na základě rozdělení na dvě podskupiny podle průměrné hodnoty daného parametru (například délka dialyzačního léčení kratší či delší než 3,7 let), či podle kategorické proměnné (například přítomnost či nepřítomnost kardiovaskulárního onemocnění či diabetu).

Ve „větví“ standardní dialyzační dávky byla průměrná hodnota URR 66,3 % (URR znamená „urea reduction ratio“ a vyjadřuje, o kolik procent poklesne koncentrace močoviny v krvi během dialýzy). Korespondující hodnota Kt/V tedy odpovídala DOQI doporučením: průměrná hodnota Kt/V při jednodimenzionálním modelu (spKt/V) byla 1,32 a 1,16 při vícekomorovém modelu výpočtu (eKt/V). Ve druhé „větví“ studie (při posuzování podle dávky dialýzy pro očišťování močoviny) byla hodnota URR 75,2 %, korespondující spKt/V bylo v průměru 1,71 a eKt/V 1,53, což představuje významně vyšší hodnoty, než jaké jsou v současnosti považovány za minimálně přijatelné, resp. doporučované.

Splnění kritéria pro propustnost (tj. výrobcem deklarovaná clearance β_2 -mikroglobulinu) byla ověřována *in vivo*, výpočtem z naměřených koncentrací v krvi před a po dialýze a ze změny celkové tělesné vody během dialýzy. Výpočet vycházel z předpokladu distribučního objemu β_2 -mikroglobulinu rovnajícího se extracelulární tekutině, tj. jedné třetině velikosti distribučního objemu V. Nízkopropustné dialyzátory („low-flux“) β_2 -mikroglobulin nepropouštěly, resp. clearance byla 3 ml/min. Průměrná clearance β_2 -mikroglobulinu u „high-flux“ dialyzátorů byla 34 ml/min.

Statistická analýza dat studie byla provedena více metodami, například s korekcí či bez korekce na přidružené komplikace. Rozbory výsledků HEMO studie jsou díky složitosti analýzy poměrně komplikované.

Primární sledovanou proměnnou byla, jak uvedeno, mortalita (bez ohledu na příčinu). V této proměnné nebyl zjištěn rozdíl mezi „high-flux“ a „low-flux“ (RR 0,92 pro „high-flux“, $p = 0,22$, ns) ani mezi standardní

a vysokou dávkou dialýzy (RR 0,96 pro vyšší Kt/V, $p = 0,53$, ns). To znamená, že ve čtyřech „větvích“ studie bylo přežívání pacientů shodné. Tento náález je základním závěrem a autoři (Eknoyan et al, 2002) doslova uvádějí, že vyšší dialyzační dávka, než jaká je doporučovaná K/DOQI, ani užití dialyzátorů s vyšší propustností pro střední molekuly, nepřináší větší prospěch.

Při další analýze primárních proměnných byl však zjištěn mimo jiné jeden poměrně překvapivý rozdíl, a sice rozdíl v závislosti některých proměnných na délce předchozího dialyzačního léčení (délkou byla průměrná doba neboli 3,7 roku).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Morbidita a mortalita dialyzovaných pacientů zůstává vysoká, a proto se neustále hledají důvody a zejména postupy, které by přežívání a klinický stav těchto pacientů zlepšily. Pokud by se objektivně prokázalo, že určitá dialyzační strategie představuje výrazný klinický přínos, byla by v doporučeních preferována. V neposlední řadě má srovnání různých dialyzačních postupů význam i z hlediska ekonomického.

První prospektivní studie, která sledovala souvislost mezi dávkou dialýzy a nemocností a úmrtností, byla svého času velmi slavná a dnes již historická studie NCDS (National Cooperative Dialysis Study) v 80. letech minulého století. Krátce si ji připomeňme: i její protokol zařazoval pacienty do čtyř skupin („dvakrát dva“), délkou byla délka dialýzy a průměrná koncentrace močoviny v čase (time average concentration, TAC). Dokončilo ji 160 osob, což je přibližně polovina ze zařazených. Předčasně byla pro nepříznivý vývoj ukončena ta z větví, kde se kombinovala krátká dialýza s vysokou přípustnou hodnotou močoviny. Zprvu komplikované a nejednoznačné vztahy mezi nálezy (nízká koncentrace močoviny nebyla zárukou příznivého stavu pacienta) byly ozřejmeny až při pozdější tzv. mechanistické analýze dat. Ta, zjednodušeně řečeno, spojila potřebu dostatečné dávky dialýzy (odstraňování močoviny) a nutriční stav (dostatečný příjem bílkovin). Na základě dat byl vytvořen dnes všeobecně známý, vlivem nepochopení svého přínosu oproti limitům někdy zavržený, ale stále používaný index Kt/V. Tento index totiž sice vypovídá o účinnosti dialýzy, ale jen z hlediska nízkomolekulární močoviny. Nelze tedy například tvrdit, že při stejné hodnotě Kt/V je kratší dialýza stejně účinná jako dialýza delší (delší je přinejmenším fyziologičtější pro odstraňování vody a též, a to je velmi důležité, pro odstraňování látek, které jsou v organismu kompartmentově rozloženy a jejichž přestup přes dialyzační membránu neodpovídá akumulaci ve tkáních).

Interpretace výsledků NCDS se bohužel příliš soustředila na samotný sledovaný parametr koncentrace močoviny a právě vlivem nepřiměřeného důrazu na index Kt/V se případný vliv středních molekul na klinický

stav pacientů odsunul do pozadí. Rozhodně však platí, že pacienti, dialyzovaní v době NCDS studie, měli dialyzační dávku (posuzovanou podle jakéhokoli kritéria) podstatně nižší, než kterýkoli z pacientů studie HEMO.

Během let se otázka odstraňování středních molekul přece jen v úvahách a diskusích objevovala stále častěji a postupně vznikla myšlenka uspořádat studii, odlišující vliv odstraňování nízkomolekulárních a středněmolekulárních látek. Touto studií je právě HEMO.

Studie HEMO byla v odborných kruzích dlouhodobě připravována. Byla zamýšlena jako důkazy doložený podklad pro rozhodnutí, zda je skutečně třeba preferovat vysokopropustné dialyzátory. Celá řada dílčích studií totiž od devadesátých let upozorňovala, že mohou lépe korigovat metabolické a laboratorní abnormality spojené se selháním ledvin a že tento rozdíl by mohl být i klinicky významný (nižší mortalita a morbidita), objevovaly se však i protichůdné zprávy.

Zastavme se ještě u pojmu vysokopropustné („high-flux“) dialyzátory. Tento termín se v praxi bohužel užívá nesystematicky. Obvykle sem jsou řazeny ty, jejichž ultrafiltrační koeficient je vyšší než 20 ml/torr/h (ultrafiltrační koeficient KUF udává, kolik tekutiny se odstraní přes membránu za jednotku času při jednotkovém transmembranovém tlaku). Z tohoto pohledu mohou vysokého KUF dosáhnout nejen membrány s většími póry, ale i dialyzátory, které mají póry malé, avšak mají dostatečně velkou plochu.

Studie HEMO si této skutečnosti byla vědoma a propustnost hodnotila podle clearance β_2 -mikroglobulinu. Za „high-flux“ považovala jen ty dialyzátory, které měly clearance β_2 -mikroglobulinu vyšší než 20 ml/min, neboli jejich membrána byla propustná i pro ty molekuly, které přes běžnou nízkopropustnou membránu nepřecházejí.

Beta₂-mikroglobulin byl ve studii zvolen za reprezentanta středněmolekulárních „uremických toxinů“. Jeho koncentrace v krvi jsou při selhání ledvin markantně zvýšeny a patogenetická role v komplikacích pacientů se selháním ledvin je zřejmá (dialyzační amyloidóza). Problematika tzv. „uremických toxinů“ je v současné době velmi aktuální. Není však předmětem tohoto rozboru, zmíníme jen některé aspekty.

Kategorie středních molekul opět není definována jednoznačně. Podle autorů sdružujících se v Evropské pracovní skupině pro uremické toxiny („EUTox“) jsou za molekuly střední velikosti považovány ty, jejichž relativní molekulová hmotnost je vyšší než 500 daltonů. Horní hranice je uváděna jako 2 000, avšak není to hranice pevná, neboť hmotnost zvažovaných uremických toxinů zahrnuje i molekuly o hmotnosti více než 10 000 daltonů, a pro ty je typickým reprezentantem právě β_2 -mikroglobulin.

Pro porozumění analýze dat je potřeba si ujasnit, že zatímco β_2 -mikroglobulin podle typu dialyzátoru buď byl, nebo nebyl odstraňován, hodnota Kt/V výběrem „high-flux“ či „low-flux“ dialyzátoru ovlivněna vůbec nebyla. Močovina je dobře odstranitelná jakou-

koli dialyzační membránou, a tudíž požadavek standardní či vysoké dialyzační dávky s typem dialyzační membrány nijak nesouvisí. Ve studii byla dávka dialýzy dosahována především úpravou délky dialýzy (parametr „t“ ve výrazu Kt/V). Průměrné ekvilibrované Kt/V bylo ve skupině „low“ i „high-flux“ 1,34. Tím byl splněn úmysl navrhnout studii tak, aby byla odlišena dávka dialýzy od spektra odstraňovaných molekul.

Studie HEMO oproti očekávání přinesla „high-flux“ dialýzy pro přežívání pacientů ani jejich nemocnost nepotvrdila, resp. jen v některých oblastech tento přínos naznačila. Důkaz však nepřinesla.

Pravděpodobně statisticky nejvýznamnějším výsledkem studie bylo snížení kardiovaskulární mortality ve skupině děle dialyzovaných pacientů. Autoři vyloučili vliv reziduální diurézy a nad skutečnými důvody pouze spekulují, se závěrem, že tento nálezn je teprve třeba ověřit. V řadě dalších parametrů byl patrný určitý příznivý trend vysokopropustných dialyzátorů, nebyl však statisticky významný. Je pravděpodobné, že k odlišení rozdílu mezi zvolenými typy dialyzačních strategií by bylo potřeba mnohem většího počtu sledovaných pacientů.

Jak vyplývá z diskuse v obou publikovaných sděleních i ze zamyšlení nad daty, má studie některé kritické body. Jedním z nich je například právě délka dialýz. Dle zadání měla být „co nejkratší, avšak alespoň dvě a půl hodiny“. Délku dvě a půl hodiny musíme považovat za nedostatečnou (příliš krátkou), a to zejména z hlediska optimální ultrafiltrace, resp. její tolerance. Studie HEMO sice věnuje velkou pozornost dvěma kategoriím uremických toxinů (nízkomolekulárním vs. středněmolekulárním), avšak zcela pomíjí vliv hydratace a jejich změn na kardiovaskulární a jinou morbiditu a mortalitu; přitom čtyři pětiny pacientů ve studii měly již při zahájení kardiovaskulární postižení.

Dalším faktorem, který se z pohledu „zvenčí“ zdá kritický, je regenerace a opakované používání dialyzátorů. Tato procedura může vlastnosti dialyzátorů podstatně změnit, včetně absorpce proteinů a aktivace zánětlivé odpovědi.

Za poušimnutí stojí ještě jeden faktor, a sice poměr skutečně vybraných pacientů z celkového počtu původně vstupujících do screeningu: screenováno bylo vzhledem ke komplikovaným vstupním kritériím nejméně o 800 pacientů více. Přinejmenším to znamená, že výsledky studie nelze s jistotou vztáhnout na většinu pacientů bez výběru.

Literatura

- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-2019.
- Gotch FA, Sargent JA. A mechanistical analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:26-34.
- Lepoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al. Effect of dialysis membrane and mode of molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999;33:349-355.

Nový přístup k výzkumu v oblasti uremických toxinů – charakteristika a klasifikace dosud známých molekul

Vanholder R, de Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-1943.

Práce je další z publikací pracovní skupiny EUTox (viz dále) a tentokrát je jejím cílem poskytnout výčet a biochemickou charakteristiku látek, o nichž je známo, že se při selhání ledvin v organismu retinují. Jde tedy vlastně o jakýsi „slovník“ uremických toxinů, první svého druhu.

Autoři obecně v této i ve svých předchozích publikacích rozlišují dva pojmy: „uremic retention solute“, což je označení pro látky, které se akumulují, avšak není pro ně prokázán přímý toxický účinek na organismus, a „uremic toxins“, což jsou ty látky, které se nejen retinují, ale negativně ovlivňují biologické funkce organismu. Předkládaná práce není experimentální, ale je vlastně metaanalýzou publikovaných dat, nevyjadřuje se k uremické toxicitě, ale výhradně ke koncentracím jednotlivých látek v organismu. K parametrům, které jsou popisovány a diskutovány, patří molekulová hmotnost dané látky, její fyziologická koncentrace (C_n), průměrná (C_u) a maximální (C_{max}) koncentrace při selhání ledvin, odvozené hodnoty C_u/C_n (násobek zvýšení koncentrace při selhání ledvin) a C_{max}/C_u (pro posouzení rozmezí koncentrací při selhání ledvin).

Celkem je charakterizováno 90 sloučenin. Jsou rozděleny do tří podskupin: malé molekuly (molekulová hmotnost < 500) rozpustné ve vodě, tj. bez vazby na proteiny, molekuly vážící se na proteiny (bez závislosti na molekulové hmotnosti sloučeniny) a do třetí skupiny jsou zařazeny látky s molekulovou hmotností vyšší než 500.

Celkem 68 popisovaných sloučenin má relativní molekulovou hmotnost nižší než 500, ale z nich je téměř třetina vázána na proteiny, tj. jejich kinetika a odstraňování během hemodialýzy je zcela odlišné než odstraňování např. močoviny či kreatininu. Jen dvě sloučeniny, vázané na proteiny, mají větší molekulovou hmotnost. Na druhou stranu, dvanáct sloučenin má relativní molekulovou hmotnost vyšší než 12 000.

Práce nehodnotí anorganické, stopové prvky ani molekuly vyšší než 60 000, např. lipoprotein (a), zabývá se pouze organickými sloučeninami do hmotnosti albuminu (tedy do té hmotnosti, nad kterou už nejsou látky filtrovány nativními ledvinami).

Charakteristika jednotlivých látek podle výše uvedeného rozdělení je podrobně prezentována ve třech tabulkách, jsou vždy uvedeny zmíněné tři koncentrace (C_n , C_u , C_{max}), dále molekulová hmotnost a zařazení molekuly do chemické skupiny. Pro sloučeniny s vazbou na proteiny je uvedena vždy celková, nikoli volná (nenavázaná) frakce.

První tabulka ukazuje 45 látek rozpustných ve vodě a současně s malou molekulovou hmotností (do 500). Patří sem ribonukleosidy (1-methyladenosin, pseudouridin aj.), guanidiny (ADMA = asymetrický dimethylarginin, kreatinin, kreatin aj.), polyoly (arabitol, mannitol aj.), puriny (hypoxantin, xantin aj.), pyrimidiny (uridin, thymin aj.) a je zastoupen též jeden peptid (β -lipotropin). Převažují guanidiny (celkem 14 sloučenin).

Tabulka 2 sumarizuje data u solutů vázaných na proteiny, těch je 25. Patří sem fenoly, AGE (3-deoxyglukoson, fructosolysin, glyoxal, methylglyoxal, pentosidin aj.), indoly, peptidy, polyamidy a hippuráty (zejména kyselina hippurová). Dále sem patří homocystein a sloučenina CMPF, známá svým potenciálem interferovat s vazbou léků na proteiny. Relativní molekulová hmotnost těchto sloučenin je ve dvaceti dvou případech do 500, tři sloučeniny mají molekulovou hmotnost větší, a to i dost výrazně (například pentosidin téměř 3000).

Ve třetí tabulce jsou uvedeny středně molekulární látky (relativní hmotnost 500–12 000) a látky s molekulovou hmotností nad 12 000 (avšak nedosahující hmotnosti 60 000, tj. hmotnosti albuminu). Zcela převažují peptidy (leptin, adrenomedulin, parathormon, neuropeptid Y, cystatin C aj.), zastoupeny jsou i některé cytokiny.

Další tabulky analyzují vybrané závislosti či naopak rozpory v nálezech. Tabulka 4 uvádí tři látky, u nichž byl v literatuře zjištěn velký rozpor v uváděných průměrných koncentracích (tj. v hodnotách C_u), tj. není u nich shoda, jaké koncentrace vlastně lze při selhání ledvin očekávat (jedná se o ADMA, IL-6, 3-deoxyglukoson). Přitom například retence ADMA může mít velký klinický důsledek (ADMA je faktor potencující hypertenzi, uvažuje se o něm jako o jednom z možných vysvětlení tzv. rezistentní hypertenze na ultrafiltraci u dialyzovaných pacientů).

Tabulka 5 se týká poměru C_u/C_n . Pro ilustraci – tento poměr je pro močovinu kolem čtyř (normální koncentrace močoviny u zdravých osob je přibližně 8 mmol/l, koncentraci močoviny před dialýzou zvolme 32 mmol/l, $32/8 = 4$). Avšak v tabulce je uvedeno 20 solutů, kde je poměr mezi obvyklou koncentrací při selhání ledvin a fyziologickou koncentrací vyšší než 15 (to je, jako by koncentrace močoviny v krvi při selhání ledvin byla 120 mmol/l a více!). Takto vysoký stupeň retence při selhání ledvin dosahuje například kyselina hippurová (patřící do skupiny látek vážících se na proteiny a interferujícími s vazbou léků, jiným popisovaným důsledkem její akumulace je porucha me-

tabolismu glukózy), dále methylquanidin, indoxylsulfát, p-kresol, mannitol, pentosidin a další. Současně jsou v tabulce uvedeny látky s poměrem menším než 2,5, tj. ty, u nichž je akumulace relativně méně kvantitativně vyjádřena (patří sem například kyselina močová, neuropeptid Y aj.). Autoři připomínají, že biologický efekt nemusí být se stupněm retence v korelaci a též zmiňují, že akumulace, resp. výsledná koncentrace látek v krvi při selhání ledvin není dána jen chybějící eliminací, ale jsou i jiné faktory, které koncentraci retinovaných solutů ovlivňují – pohlaví, genetická predispozice, nutrice, vliv prostředí aj.

Další tabulka (tab. 6) uvádí molekuly s nejvyšším poměrem mezi C_{\max}/C_u . Tento poměr ukazuje, zda se vyskytují velké rozptyly mezi jednotlivými sledovanými soubory, resp. jednotlivými pacienty. Pro látky s vysokým poměrem lze předpokládat negausovské rozložení v hodnotách shledávaných při urémii. I zde je třeba mít na paměti, že výsledná koncentrace odráží nejen společný faktor selhání ledvin, ale individuálně proměnný faktor příjmu (dietní zvyklosti), prostředí (ovlivnění koncentrací některých látek například kouřením aj.) a zejména genetickou výbavou (ilustrativním příkladem je ovlivnění metabolismu homocysteinu geneticky a též dostupností určitých vitaminů).

Poslední tabulka se zabývá výhledem problematiky a potřebou pro další výzkum. Přináší seznam molekul, jimž je třeba věnovat pozornost v budoucnu. V předchozích tabulkách nejsou zmíněny buď proto, že není známa/není publikována jejich uremická koncentrace a/nebo jejich retence při selhání ledvin dosud nebyla zcela prokázána. Patří k nim například fragmenty β_2 -mikroglobulinu, AOPP (produkty pokročilé glykace proteinů) a řada dalších.

V kontextu prezentovaného „slovníku“ uremických toxinů autoři diskutují nejen další potřebu výzkumu na poli biochemie, ale souběžně nutnost hledání nových strategií, jak látky retinované při selhání ledvin z organismu při mimotělní eliminaci odstranit. Sledování účinnosti stávajících rutinních klinických hemopurifikačních procedur (nejčastější z nich je hemodialýza) je sice na jednu stranu matematicky propracované, ale na druhou stranu veškerá tato sofistikovaná kritéria (Kt/V a další) jsou založena na kinetice empiricky vybraných látek, patřících do malých molekul bez vazby na proteiny, tudíž snadno přecházejících z krve přes dialyzační membránu. Jejich toxicita je spíše malá, pro organismus jsou škodlivější jiné látky. Ty jsou však vázány na proteiny, a tudíž jejich kinetika při klasické hemodialýze (ale i hemofiltraci) je zcela jiná a stávající procedury je eliminují z organismu jen parciálně, nedostatečně.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Práce je psána velmi přehledně a sledování tabulek umožní velmi dobré pochopení tématu.

Ještě před více než 10 lety byl pojem „uremická toxicita“ jen v obecném povědomí. Chromatograficky či jinak byly sice analyzovány frakce o „střední molekule“, které v experimentech jevíly různé toxické vlivy na sledované systémy, ale jednotlivé molekuly bylo těžké identifikovat.

Dnes je v tomto směru výzkum mnohem dál, a to nejen zásluhou rozvoje technologie, ale soustředěné a velmi kvalifikované a koordinované práce skupiny výzkumníků.

V roce 1998 se Evropská společnost pro umělé orgány (ESAO) rozhodla iniciovat „working groups“, pracovní skupiny pro vybrané oblasti problematiky umělých orgánů. V říjnu 1999 byla v návaznosti na tuto iniciativu ustavena skupina „Uremic toxins working group“ (EUTox), která od roku 2000 pracuje jako společná aktivita akademických a univerzitních výzkumníků (v čele s prof. Vanholderem z Gentu, jehož pracoviště se výzkumem uremické toxicity zabývá dlouhou řadu let) spolu s nejvýznamnějšími průmyslovými představiteli (Baxter Healthcare, Bellco, Fresenius Medical Care, Gambro a Membrane).

Pracovní skupina již v roce 2001 publikovala mimořádně zajímavý a významný článek s názvem „Uremic toxicity: present state of the art“ (Vanholder et al., 2001), v němž prezentuje podrobný a srozumitelný přehled současných znalostí a nárys dalšího zaměření. Jsou zde charakterizovány jednotlivé molekuly, jejich biochemická charakteristika, biologická povaha, zvažovaná či prokázaná toxicita při akumulaci a dále i možnosti či omezení při odstraňování z organismu při dialýze a dalších eliminačních metodách.

Obdobně publikovala skupina (či její autoři) několik dalších prací, které jsou již cíleně zaměřeny na eliminaci během dialýzy či na patofyziologický efekt jejich akumulace.

Předložená práce je dalším stupněm – jak uvedeno, jde o jakýsi „slovník“. Lze z něho získat pozoruhodné detailní informace, ale zejména vzhledem do složitosti a komplexity problematiky. Autorům se dle mého mínění podařilo, aby tento vzhled byl snadno stravitelný a přitom dostatečně odborný a navíc zajímavý. A ještě poznámka – skupina EUTox svou aktivitou ukazuje ještě na jiný faktor, zobecnitelný bez ohledu na výzkumné zaměření. Ukazuje totiž, jak vynikajících výsledků lze dosáhnout propojenou a sofistikovanou spoluprací akademické oblasti na jedné straně a průmyslu na straně druhé.

Doposud byly uremické toxiny/retenční molekuly sledovány izolovaně. Nyní se náhled mění a stává se komplexním. Uremická toxicita je sice stále víc prozkoumána, ale základním závěrem nových poznatků je potřeba pokračovat ve výzkumu, neboť ke komplexní znalosti je ještě daleká cesta.

Další a detailnější informace je možno získat na webové stránce „working group“ EUTox: <http://uremic.toxins.org>

Literatura

- Dhondt A, Vanholder R, van Biesen W, et al. The removal of uremic toxins. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 7):47-59.
- Lessafer G, de Smet R, Lameire N, et al. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50-57.
- Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al. Effect of dialysis membranes and modelle molekule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999;33:349-355.
- Vanholder R, de Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1815-1823.
- Vanholder R, de Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1815-1823.
- Vanholder R, Argilés A, Baumeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Org* 2001;24:695-725.
- Vanholder R, Glorieux G, Lameire N. The other side of the coin: impact of toxin generation and nutrition on the uremic syndrome. *Semin Dial* 2002;15:311-314.

Dokladů pro poškození tubulů a intersticia ledvin v důsledku proteinurie přibývá

Nakajima H, Takenaka M, Kaimori J-Y, et al. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. J Am Soc Nephrol 2004;15:276-285.

Brunskill NJ. Albumin signals the coming of age of proteinuric nephropathy. J Am Soc Nephrol 2004;15:504-505.

Proteinurie je u pacientů s chronickým glomerulárním onemocněním nezávislým rizikovým faktorem progrese chronické renální insuficience (Peterson et al., 1995; Ruggenti et al., 1998). V původní Brennerově teorii byla proteinurie chápána jen jako nepřímý ukazatel intraglomerulárního tlaku a pokles proteinurie při terapii inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu byl interpretován jako doklad účinku těchto léků na intraglomerulární tlak. Histologické studie ale ukázaly, že progrese chronické renální insuficience lépe než se závažností glomerulárních změn koreluje s tíží změn tubulointersticiálních. Bylo tedy třeba vysvětlit, jakým mechanismem se přenáší glomerulární poškození na tubulointersticiu. Experimentální studie přispěly ke vzniku představy, že proteiny filtrované ve zvýšené míře v glomerulech stimulují při zpětné resorpci buňky proximálního tubulu k produkci např. cytokinů s následným zánětem a fibrózou renálního intersticia. Redukce proteinurie by tak měla mít příznivý účinek na progresi chronického renálního onemocnění i bez ovlivnění intraglomerulárního tlaku.

V komentované studii Nakajima et al. studovali vliv albuminu na kulturu myších buněk proximálního tubulu. Prokázali, že albumin stimuluje v buňkách proximálního tubulu aktivaci transkripčních faktorů Stat 1 a 5, která byla zřejmě zprostředkována reaktivními formami kyslíku, které vznikají v buňkách proximálního tubulu působením membránově vázané NADPH oxidázy. Ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku může v buňkách proximálního tubulu přispívat

také snížená aktivita antioxidačních enzymů, např. katalázy či glutathionperoxidázy.

Experimentální studie již v minulosti prokázaly, že albumin v buňkách proximálního tubulu aktivuje různé proteiny, které hrají důležitou roli v intracelulární signalizaci, např. proteinkinázu aktivovanou mitogeny, kinázu c-jun a proteinkinázu C. Mechanismus, jímž albumin aktivuje tyto systémy, však dosud není jasný a interakce albuminu s membránovými proteiny, které se podílejí na jeho zpětné resorpci v proximálním tubulu (cubilin, megalin), zřejmě albuminem indukovanou aktivaci intracelulárních mediátorů plně nevysvětluje. Albumin kromě aktivace transkripčních faktorů z rodiny Stat aktivuje v buňkách proximálního tubulu také transkripční faktor NF-κB. Aktivace transkripčního faktoru NF-κB je pak následována produkcí „koktejlu“ chemokinů, cytokinů, adhezních molekul a molekul extracelulární matrix (např. MCP-1, RANTES, IL-8, PAF, PDGF, TGF-β, endotelinu, fibronektinu, kolagenu), které stimulují infiltraci renálního intersticia monocyty/makrofágy, změnu fenotypu tubulárních buněk na buňky mesenchymální a zvýšenou tvorbu vaziva. Nedávno bylo také prokázáno (Klissic et al., 2003), že albumin stimuluje aktivitu proteinu, který vyměňuje na apikální membráně sodné ionty a protony (NHE-3, Na⁺/H⁺ exchanger 3). Stimulace zpětné resorpce sodných iontů albuminem v proximálním tubulu by mohla nejen přispět k vysvětlení retence sodíku u nefrotického syndromu, ale také k vysvětlení vztahu mezi proteinurií a hypertenzí.

Komentovaná studie přikládá další kamínek k pochopení mechanismů vlivu albuminurie na rozvoj tubulointersticiální fibrózy a progrese chronické renální insuficience tím, že pomáhá vysvětlit (zatím chybějící článek), tj. jakým mechanismem (stimulací produkce reaktivních forem kyslíku) aktivuje albumin v buňkách proximálního tubulu intracelulární mediátory. Přesnější pochopení těchto mechanismů může pochopitelně vést k nalezení účinných forem léčby proteinurických nefropatií a zpomalení (či zastavení) progrese chronické renální insuficience.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Experimentální studii působení albuminu na produkci reaktivních forem kyslíku v buňkách proximálního tubulu jsem vybral jako příklad významu základního výzkumu pro terapii renálních chorob. V současné éře funkční genomiky a proteomiky přibývá informací o vlivu různých patofyziologických podnětů, mediátorů nebo léků na transportní procesy a intracelulární děje v buňkách jednotlivých segmentů nefronu. Současné studium exprese velkého počtu (tisíců) genů a (minimálně stovek) proteinů (a jejich posttranslačních modifikací) povede jistě v krátké době k zásadnímu pokroku v pochopení patogeneze většiny nemocí včetně nemocí ledvin.

Jednou z důležitých oblastí, v nichž může funkční genomika a proteomika přinést zásadní informace, je studium vlivu proteinů (zejména, ale nikoli výhradně albuminu) na buňky proximálního tubulu. Nové informace mohou zcela zásadně změnit náš současný přístup k ovlivnění progresu chronické renální insuficience. Jestliže v současné době usilujeme primárně o redukci proteinurie, v budoucnu bychom mohli usilovat primárně o ovlivnění mechanismů, jimiž proteinurie aktivuje tubulární buňky a stimuluje intersticiální fibrózu.

I když mezi proteiny podílejícími se na patologické proteinurii byla z hlediska jejich působení na buňky proximálního tubulu největší pozornost věnována albuminu, je možné, že albumin není hlavním mediátorem zprostředkujícím aktivaci tubulárních buněk indukovanou proteinurií. Albumin může být kromě přímého působení na tubulární buňky také jen nosičem zánětlivých mediátorů (např. některých mastných kyselin). Prozáánětlivý účinek mohou mít také jiné močové proteiny, například transferin, štěpy komplementu či některé růstové faktory (Eddy, 2004). Je také nutno zdůraznit, že se zánětlivé mediátory u glomerulárních onemocnění mohou dostávat do tubulointersticia i bez závislosti na proteinurii, např. průnikem monocytů poškozeným Bowmanovým pouzdrům u rychle progresující glomerulonefritidy.

Jedním z výše zmíněných mediátorů, s jejichž pomocí buňky proximálního tubulu stimulují zánět v intersticiu, je chemokin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Potlačení exprese genu pro MCP-1 skutečně v experimentu snížilo rozsah poškození intersticia indukovaného proteinurií (Shimizu et al., 2003). Zánět a fibrózu intersticia indukované proteinurií lze také u potkanů zmírnit léčbou inhibitorem NF- κ B (IkB – Takase et al., 2003).

U poškození tubulointersticia indukovaného proteinurií fibrózu intersticia předchází zánět intersticia. Ovlivnění intersticiálního zánětu představuje další možnou terapeutickou intervenci, která by mohla zpomalit progresi chronické renální insuficience. V modelu 5/6 nefrektomie u potkanů dochází ve zbylém renálním parenchymu k zánětu intersticia následovanému fibrózou. Není proto tak zcela nepochopitelné, že i u tohoto neimunologického poškození ledvin byl prokázán příznivý vliv mykofenolátu mofetilu na progresi renální insuficience (Fujihara et al., 1998).

Nové možnosti studia mechanismů progresu chronické renální insuficience u proteinurických nefropatií tak mohou v poměrně krátké době přinést praktické výsledky a přispět ke zlepšení kvality jejich života.

Literatura

Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:277–281.

Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R, et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998;54:1510–1519.

Klisc J, Zhang J, Nief V, et al. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3008–3016.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.

Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. „Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia“ (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209–1218.

Shimizu H, Maruyama S, Yuzawa Y, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates renal injury induced by protein-overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1496–1505.

Takase O, Hirahashi J, Takayanagi A, et al. Gene transfer of truncated IkB α prevents tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2003;63:501–513.

Metaanalýza studií léčby difuzní proliferativní lupusové nefritidy

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

O d roku 1982 se používá klasifikace lupusové nefritidy, která definovala 5, resp. 6 základních typů postižení ledvin u systémového lupus erythematoses (Churg, Sobin, 1982). Zatímco typ I, II a zřejmě i Va a Vb mají dobrou prognózu, prognóza proliferativní lupusové nefritidy (typ III, IV a Vc a Vd) je závažnější. Nejhorší prognózu má neléčená difuzní proliferativní lupusová nefritida (typ IV). Imunosupresivní léčba snížila u proliferativní lupusové nefritidy celkovou mortalitu i riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Metaanalýza Flanca et al. si dala za cíl zhodnotit efekt imunosupresivní léčby u pacientů, u nichž je v první renální biopsii prokázána difuzní proliferativní lupusová nefritida. Autoři zhodnotili všechny dostupné randomizované kontrolované studie nebo studie podobného designu (např. s alternující randomizací či randomizací dle rodného čísla) u pacientů s biopsicky prokázanou difuzní proliferativní lupusovou nefritidou. Do primární analýzy bylo z databází vybráno celkem 920 publikací, z nichž bylo nakonec vybráno 25 studií (33 publikací) celkem s 909 pacienty. Další 12 publikací obsahovalo substudie nebo dodatečná data, sedm autorů originálních publikací doplnilo autorům metaanalýzy na požádání některé další údaje. Dvanáct studií srovnávalo cyklofosfamid nebo azathioprin podávané společně se steroidy s léčbou samotnými steroidy, sedm studií hodnotilo vliv plazmaferézy, dvě studie vliv cyklosporinu, po jedné studii bylo věnováno mykofenolátu, misoprostolu, intravenózním imunoglobulinům a intravenóznímu metylprednisolonu.

Dle komentované metaanalýzy byla celková mortalita ve srovnání s monoterapií steroidy nižší u pacientů léčených steroidy a azathioprinem, ale nikoli u pacientů léčených steroidy a cyklofosfamidem. Kombinovaná léčba steroidy a cyklofosfamidem ani kombinovaná léčba steroidy a azathioprinem nesnížila ve srovnání

s léčbou samotnými steroidy statisticky významně riziko vývoje terminálního selhání ledvin, ale přidání cyklofosfamidu (nikoli však azathioprinu) k steroidní léčbě významně snížilo riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Cyklofosfamid ani azathioprin nezvýšily ve srovnání se samotnými kortikosteroidy riziko závažných infekcí ani infekce virem herpes zoster, cyklofosfamid ale ve srovnání se samotnými steroidy významně zvýšil riziko ovariálního selhání. Neexistuje žádná studie, která by přímo srovnávala cyklofosfamid a azathioprin; ve studii Austina et al. (1986), kde byla ve čtyřech větvích (všichni pacienti byli léčeni kortikosteroidy) srovnávána léčba pulsním cyklofosfamidem, perorálním cyklofosfamidem, azathioprinem a kombinací nízké dávky cyklofosfamidu a azathioprinu, nebyl mezi malými skupinami nemocných (cca 20 pacientů v každé skupině) prokázán významný rozdíl v celkové ani renální prognóze. Přidání plazmaferézy k léčbě kortikosteroidy a cytostatiky nemělo žádný vliv na prognózu nemocných. Jediná studie srovnávající léčbu mykofenolátem s léčbou cyklofosfamidem neprokázala rozdíl v navození remise onemocnění rok po zahájení léčby, pacienti léčení mykofenolátem však měli téměř trojnásobně vyšší riziko relapsů během tří let sledování.

Dle autorů metaanalýzy lze v současné době pokládat cyklofosfamid (v kombinaci se steroidy) u difuzní proliferativní lupusové nefritidy za nejlepší lék z hlediska prevence vývoje chronické renální insuficience. Cílem by mělo být podání co nejnížší dávky po co nejkratší dobu se snahou snížit toxicitu pro gonády, aniž by došlo ke snížení účinnosti léčby.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Současná metaanalýza léčby difuzní proliferativní lupusové nefritidy se liší od předchozích dvou metaanalýz tím, že je zaměřena výhradně na randomizované kontrolované studie hodnocené dvěma nezávislými pozorovateli. Omezením všech metaanalýz je nestejná kvalita zařazených studií, malá velikost většiny studií, etnické rozdíly (např. zastoupení Afroameričanů), různá závažnost renálního onemocnění a různá doba sledování nemocných a rozdíly v terapeutických režimech (Balow a Austin, 2004).

Poměrně překvapivým nálezem metaanalýzy bylo snížení celkové mortality difuzní proliferativní lupusové nefritidy léčbou azathioprinem. Autoři sami varují před přeceňováním tohoto nálezu, jelikož celkový počet pacientů léčených azathioprinem byl relativně nízký (78), a studie používající azathioprin jako indukční léčbu lupusové nefritidy pocházejí ze 70. let, kdy byla mortalita difuzní proliferativní lupusové nefritidy vyšší. Tento nálezn tak nemůže zpochybnit současná doporučení používat jako indukční léčbu proliferativní lupusové nefritidy cyklofosfamid (Cameron, 1999).

Příznivý vliv cyklofosfamidu na snížení rizika progresu (do) chronické renální insuficience byl prokázán u většiny studií v 80. a 90. letech (např. Austin et al., 1986). Poměrně překvapivý nález současné metaanalýzy, že cyklofosfamid sice snižuje riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, ale nesnižuje riziko vývoje terminálního selhání ledvin, je zřejmě dán zejména krátkou dobou sledování pacientů v některých studiích, která znemožňuje vůbec posoudit vliv léčby na pomalu se vyvíjející prognostický parametr, jakým je selhání ledvin (Donadio et al., 1978), nebo jen krátkou indukční léčbou cyklofosfamidem s dlouholetou udržovací léčbou samotnými kortikosteroidy (Donadio et al., 1993). Příznivý vliv cyklofosfamidu na vývoj terminálního selhání ledvin bylo naproti tomu možno prokázat ve studii s dostatečnou dobou sledování a prodlouženou léčbou cyklofosfamidem (Austin et al., 1986). V tomto směru je tedy zřejmě interpretace autorů, že cyklofosfamid nesnižuje riziko vývoje terminálního selhání ledvin, nesprávná.

Naproti tomu o nedostatečném vlivu plazmaferézy na průběh difuzní proliferativní lupusové nefritidy zřejmě není pochyb (Lewis et al., 1992), a proliferativní lupusová nefritida, ani progredující renální insuficience při lupusové nefritidě tedy nejsou indikací k léčbě plazmaferézou.

Problémem klinických studií u poměrně vzácného onemocnění s omezenou podporou farmaceutických firem a v poslední době (v důsledku efektivní terapie) i relativně dobrou prognózou je snaha nahrazovat dlouhodobá „tvrdá“ kritéria (celková mortalita, vývoj terminálního selhání ledvin) krátkodobými nebo střednědobými „měkkými“ kritérii (remise, relaps, vzestup sérové koncentrace kreatininu o 20 % aj.). V současné době nemáme jasné doklady pro jednoznačný vztah mezi prognostickými faktory krátkodobými (remise, relaps) a dlouhodobými (úmrtí, selhání ledvin).

Z tohoto hlediska je nutno velmi opatrně hodnotit i studie, které prokázaly u lupusové nefritidy příznivý krátkodobý efekt mykofenolátu s obdobnou pravděpodobností navození remise onemocnění jako při léčbě cyklofosfamidem (Chan et al., 2000; Ginzler et al., 2003). Delší sledování čínských pacientů léčených v indukční fázi mykofenolátem ukázalo vyšší riziko relapsů než při léčbě cyklofosfamidem (Chan et al., 2001). Nové léky mohou tedy nabídnout velmi dobrý krátkodobý účinek a event. i nižší toxicitu; zda mají i srovnatelně dobrý dlouhodobý účinek jako léčba cyklofosfamidem, bude nutno teprve ukázat.

Je zřejmě, že optimální léčba proliferativní lupusové nefritidy je zatím nedostatečně prokázána. V současné době probíhají u pacientů s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou tři velké randomizované studie, které srovnávají indukční a udržovací léčbu azathioprinem a intravenózním cyklofosfamidem (Ligtenberg et al., 2002), udržovací léčbu azathioprinem, mykofenolátem nebo intravenózním cyklofosfamidem po úvodní indukční léčbě intravenózním cyklofosfami-

dem ve všech třech skupinách (Contreras et al., 2002) a konečně udržovací léčbu azathioprinem nebo mykofenolátem po úvodní léčbě nízkými dávkami pulsního cyklofosfamidu.

Literatura

- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis – controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
- Balow JE, Austin HA. Treatment of proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:383–385.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–424.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Maintenance therapy for proliferative forms of lupus nephritis: a randomized clinical trial comparing quarterly intravenous cyclophosphamide versus oral mycophenolate mofetil or azathioprine. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:15A (abstract).
- Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299:1151–1155.
- Donadio JV, Glassock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:239–250.
- Ginzler EM, Aranow C, Buyon J, et al. A multicenter study of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN): Preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl 9):647 (abstr).
- Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.
- Chan TM, Wong WS, Lau CS, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 2001;12:A1010.
- Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. In: Churg J, Sobin LH (eds). *Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerula Diseases*. New York, NY, Igaku-Shoin, 1982:127–149.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373–1379.
- Ligtenberg G, Grootscholten CM, Derksen RHW, et al. Cyclophosphamide pulse therapy versus azathioprine and methylprednisolone pulses in proliferative lupus nephritis: first results of a randomized prospective multicentre study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:14A (abstract).

Mikroalbuminurie, na rozdíl od zvýšeného CRP, není rizikovým faktorem aterosklerotického poškození ledvin

Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJL, et al. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis* 2004;172:107–114.

Od roku 1997/1998 sledují autoři v rámci studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) jako populační vzorek skupinu 8 592 mužů a žen (nediabetiků) holandského města Groningenu ve věku 18–75 let (Pinto-Sietsma et al., 2000). Hlavním cílem studie PREVEND je studovat v běžné nediabetické populaci vývoj mikroalbuminurie a vztah mikroalbuminurie k renální a kardiovaskulární prognóze. Základní údaje o této významné studii jsem již

prezentoval v *Postgraduální nefrologii* 2/2003 (De Jong et al., 2003). Všichni obyvatelé města byli požádáni o vyplnění krátkého dotazníku a zaslání ranního vzorku moči na mikroalbuminurii. U všech pacientů s albuminurií vyšší než 10 mg/l a vybraných pacientů s koncentrací albuminu menší než 10 mg/l (po vyloučení těhotných a pacientů léčených inzulinem) bylo provedeno antropometrické vyšetření, ekg, základní biochemie a dva sběry moči.

V komentované práci (Stuveling et al., 2004) se autoři soustředili na vztah mezi mikroalbuminurií a koncentrací CRP v séru a postižením jednotlivých významných cévních řečišť (srdce, ledviny, dolní končetiny) aterosklerózou. Postižení ledvin v souvislosti s aterosklerózou bylo definováno jako měřená clearance kreatininu nižší než 1 ml/s u nemocných, kteří nemají jiné známé onemocnění ledvin, erytrocyturií, diabetes ani makroalbuminurii (proteinurii). Ischemická choroba srdeční byla v této studii definována jako infarkt myokardu s hospitalizací v anamnéze nebo změny svědčící pro proběhlý infarkt myokardu na ekg. Postižení cév dolních končetin aterosklerózou bylo definováno jako index mezi distálním systolickým krevním tlakem a systolickým tlakem na paži (ankle-brachial pressure) nižší než 0,9 a/nebo předchozí rekonstrukční výkony na tepnách dolních končetin. Po vyloučení pacientů s primárním renálním onemocněním a osob, u nichž chyběla některá potřebná data, byla analýza provedena u 6 669 osob.

Ve sledovaném populačním vzorku byla ischemická choroba srdeční zachycena u 4,9 %, renální insuficience u 2,6 % a ischemická choroba dolních končetin u 4,5 %. Vyšší CRP (> 3 mg/l) byl prokázán u 19,1 % osob a mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) u 11,2 %. Vyšší CRP byl asociován s věkem, ženským pohlavím, hypertenzí, hypercholesterolémií, obezitou, hyperglykemií, kouřením a rodinnou anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti s mikroalbuminurií byli častěji muži a neměli pozitivní rodinnou anamnézu kardiovaskulárního onemocnění a nebyli častěji kuřáky než pacienti s normoalbuminurií, ostatní asociace byly u mikroalbuminurie podobné jako u CRP. Prevalence zvýšeného CRP (27,7 vs. 17,9 %) a mikroalbuminurie (17,5 vs. 10,4 %) byla u osob s cévním onemocněním vyšší než u osob bez klinických známek cévního onemocnění.

CRP a mikroalbuminurie se ale chovaly odlišně ve vztahu k postižení jednotlivých cévních teritorií. Zatímco prevalence zvýšeného CRP se mezi osobami s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin a renální insuficiencí nelišila (28,4 vs. 26,0 vs. 29,5 %), mikroalbuminurie byla u pacientů s ischemickou chorobou srdeční významně častější než u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin a renální insuficiencí (22,5 vs. 14,9 vs. 12,8 %). Prevalence vyššího věku, hypertenze, hypercholesterolémie a pozitivní rodinné anamnézy kardiovaskulárního onemocnění byla u osob s cévním

postižením různých teritorií srovnatelná. Osoby s ischemickou chorobou srdeční byly častěji obézní a mužského pohlaví. Po adjustaci pro další rizikové faktory včetně mikroalbuminurie bylo relativní riziko ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a renální insuficience u osob se zvýšeným CRP 1,64, resp. 1,60, resp. 1,38. U osob s mikroalbuminurií bylo po adjustaci na další rizikové faktory včetně CRP relativní riziko ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a renální insuficience 1,60, resp. 1,07, resp. 0,98. Mikroalbuminurie byla tedy po adjustaci významně asociována pouze s ischemickou chorobou srdeční.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podle komentované studie jsou jak CRP, tak mikroalbuminurie nezávislými rizikovými faktory aterosklerotického poškození cév; ale zatímco zvýšení CRP je spojeno se srovnatelným rizikem cévního onemocnění srdce, ledvin i periferních končetin, mikroalbuminurie je nezávislým rizikovým faktorem pouze pro ischemickou chorobu srdeční.

I když mají CRP i mikroalbuminurie obvykle vztah ke klasickým rizikovým faktorům kardiovaskulárního onemocnění, mohou mít dle komentované studie vztah k různým procesům, které hrají roli v patogenezi aterosklerotického cévního poškození v různých cévních teritoriích. Ve shodě s tímto názorem jsou některá další pozorování. CRP a mikroalbuminurie jsou na sobě nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality u pacientů s diabetem 2. typu (Stehouwer et al., 2002). Podobně byly CRP a mikroalbuminurie nezávislými rizikovými faktory kardiovaskulární mortality u populačního vzorku stratifikovaného podle věku a tolerance glukózy (Jager et al., 2002). Důvody pro rozdíly ve významu CRP a mikroalbuminurie nejsou jasné. Vedle nižší senzitivity mikroalbuminurie ve srovnání s CRP by to např. mohlo znamenat, že v různých cévních řečištích nehrájí roli stejné rizikové faktory aterosklerózy. Zatímco CRP je zřejmě markerem chronického zánětlivého stavu působícího na cévní stěnu nebo v cévní stěně, mikroalbuminurie je parametr dokumentující generalizovanou zvýšenou cévní permeabilitu v důsledku cévního poškození (např. subklinické aterosklerózy). Ve vztahu CRP a mikroalbuminurie k rozvoji aterosklerózy také může hrát roli rozdílný vztah obou markerů k hypertenzi (daleko těsnější v případě mikroalbuminurie).

Pro nefrologa musí být překvapivé zjištění, že mikroalbuminurie není v obecné populaci rizikovým faktorem renální insuficience. U diabetiků 1. i 2. typu je ale mikroalbuminurie spojena s hyperfiltrací a teprve po vzniku makroalbuminurie (proteinurie) začíná

glomerulární filtrace klesat (Mogensen et al., 1986; Nelson et al., 1996). Na základě nálezů ze studie PREVEND bylo možno prokázat podobný vztah mezi mikroalbuminurií a hyperfiltrací a proteinurií a poklesem glomerulární filtrace i u nediabetiků (Pinto-Sietsma et al., 2000). V nedávno publikované analýze dat ze známé studie IDNT (Friedman et al., 2004) byl u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu prokázán hraničně významný vztah mezi CRP a proteinurií, ale nebyl prokázán vztah mezi CRP a mikroalbuminurií.

Sami autoři komentované studie si jsou vědomi určitých omezení. Jejich studie je (zatím) průřezová, pochýbovat lze jistě i o definici aterosklerotického postižení jednotlivých cévních řečišť. Co se týče definice aterosklerotického cévního onemocnění ledvin na podkladě renální insuficience u osob bez anamnézy primárního onemocnění ledvin a diabetu a bez proteinurie, erytrocyturie a leukocyturie, je pravděpodobné, že většina takto definovaných osob skutečně může mít benigní nefrosklerózu nebo aterosklerózu renálních tepen. Na druhé straně je ale zřejmé, že pacienti s cévním onemocněním ledvin nemusejí mít clearance kreatininu nižší než 1 ml/s a mohou mít proteinurii.

Prezentovaná průřezová data ze studie PREVEND tedy poskytují pro běžnou populaci zajímavý pohled na rizikové faktory aterosklerózy v různých cévních řečištích. Daleko zajímavější informace ze studie PREVEND ale jistě vyplynou z dlouhodobého prospektivního sledování kohorty nemocných. Na tato data si ale bohužel budeme muset řadu let počkat.

Literatura

- De Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:10–13.
- Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J, et al. Clinical and nutritional correlates of C-reactive protein in type 2 diabetic nephropathy. *Atherosclerosis* 2004;172:107–114.
- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002;22:593–598.
- Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46: 201–206.
- Nelson RG, Bennet PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med* 1996;335:1636–1642.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a non-diabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882–1888.
- Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157–1165.