

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XI Číslo 3

Září 2013

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

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

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

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

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

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

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně



Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Jiří Harciník

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

Copyright © 2013

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

NOVINKY V NEFROLOGII

- *Antagonisté endotelinu – nová skupina potenciálně renoprotektivních léků*..... 34

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Role cubilinu ve fyziologii a onemocnění střeva a ledvin*..... 36

- *Kontrastem vyvolané akutní poškození ledvin – nový přístup na obzoru?*..... 37

- *Ecilizumab v léčbě atypického hemolyticko-uremického syndromu*..... 38

- *Střevní mikrobiální flóra, propustnost střeva a abnormální imunita
u onemocnění ledvin*..... 40

- *Nastane demise kalciových vazačů?*..... 42

- *Změny počtu leukocytů v dialyzátu jako prognostický faktor
průběhu peritonitidy*..... 44

- *Metabolický syndrom u žijících dárců ledvin*..... 45

KASUISTIKA

- *Syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy*..... 47



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Antagonisté endotelinu – nová skupina potenciálně renoprotektivních léků

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Úvod

Chronické onemocnění ledvin s perzistující proteinurií > 1 g/24 hodin má zpravidla progresivní charakter a v závislosti na primární diagnóze musí být významná část pacientů s perzistující proteinurií (pokud dříve nezemřou v důsledku zvýšeného kardiovaskulárního rizika) do deseti let léčena náhradou funkce ledvin. Nejvýznamnější klinickou jednotkou je v rámci proteinurického chronického onemocnění ledvin nepochybně diabetická nefropatie, podobně se ale chová i většina chronických glomerulonefritid, např. IgA nefropatie.

Několik velkých randomizovaných kontrolovaných studií jednoznačně prokázalo, že léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB) významně snižují proteinurii i riziko progresu renální insuficience u pacientů s diabetickým (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001) i nediabetickým (Maschio et al., 1996) onemocněním ledvin. Inhibice systému renin-angiotensin (RAS) snížila ale v citovaných studiích riziko progresu renální insuficience jen o 25–53 %, účinek byl tedy velmi významný, ale renální insuficience u většiny pacientů progredovala i přes léčbu. Recentní studie ukázaly, že sekvenční blokáda RAS nemusí být nutně účinnější a může být spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, zřejmě zejména v důsledku hyperkalémie (Parving et al., 2012).

Je tedy zřejmé, že pro další zpomalení nebo dokonce zastavení progresu chronické renální insuficience je třeba kombinovat inhibitory RAS s léky, které mohou ovlivnit progresi renální insuficience jiným mechanismem. Nadějnou skupinu léků mohou představovat antagonisté endotelinu.

Endotelin a jeho receptory

Endotelin byl objeven v roce 1988 (Yanagisawa et al., 1988) jako látka uvožovaná endotelem se silným vazokonstrikčním účinkem. Postupně byly charakterizovány tři podtypy endotelinu, z nichž pro cévní systém je klinicky nejvýznamnější endotelin-1, byla popsána syntéza a aktivace endotelinu (včetně endotelin konvertujícího enzymu) a již v roce 1990 byly charakterizovány dva hlavní receptory pro endotelin (ET_A a ET_B). První, neselektivní antagonistu endotelinu bosentan byl syntetizován již v roce 1993 a v roce 2001 byl schválen pro léčbu plicní hypertenze (Masaki, 2004).

Receptor ET_A zprostředkovává většinu potenciálně nebezpečných účinků endotelinu, zejména systémovou vazokonstrikci charakterizovanou vzestupem krevního tlaku a proteinurie a retencí soli a tekutin, ale i zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku a stimulaci zánětu a fibrózy, zatímco receptor ET_B přispívá (částečně cestou zvýšené produkce oxidu dusnatého) k vazodilataci, clearance endotelinu z cirkulace a natriurze a diuréze. Zvýšená produkce endotelinu může tedy zejména cestou stimulace receptorů ET_A přispívat k hypertenzi a progresi diabetické nefropatie (Jandeleit-Dahm a Watson, 2012).

Zjednodušeně lze říci, že z hlediska cévní stěny na buňkách endotelu převládají receptory ET_B , zatímco na buňkách hladkého svalstva převládají receptory ET_A . Deendotelizovaná cévní stěna proto reaguje na podání endotelinu silnější vazokonstrikcí než normální cévní stěna se zachovaným endotelem (Rodríguez-Pascual et al.,

2011). Produkce endotelinu v cévní stěně je stimulována mnoha faktory, např. oxidačním stresem, hypoxií, některými cytokiny (např. TNF α), TGF β , ale také např. trombinem a angiotensinem II (Rodríguez-Pascual et al., 2011).

Intracelulárním mediátorem vazokonstrikčních účinků endotelinu zprostředkovaných receptorem ET_A je Ca^{2+} , proliferační a remodelační účinky receptoru ET_A jsou intracelulárně zprostředkovány postupnou aktivací fosfolipázy C, stimulací proteinkinázy C diacylglycerolem a stimulací protoonkogenů c-fos, c-jun (event. i c-myc) a vazodilatační a event. prozánětlivé účinky receptoru ET_B jsou zprostředkovány aktivací fosfolipázy A_2 s následným vznikem tromboxanu A_2 , prostacyklinu a prostaglandinu E_2 (Motte et al., 2006).

Renální účinky endotelinu

V ledvinách je endotelin produkován v cévní stěně, glomerulech (mesangálních buňkách, podocytech) a tubulárních buňkách pod vlivem podobných podnětů jako v systémové cirkulaci, nutno zejména zdůraznit roli angiotensinu II, IL-1, TNF α , TGF β , tromboxanu A_2 , reaktivních forem kyslíku, včetně oxidovaného LDL, hypoxie, hyperglykémie a inzulinu (Kohan, 2010).

Endotel, mesangální buňky, podocyty i buňky tubulů exprimují jak receptor ET_A , tak ET_B . Cestou receptoru ET_A vyvolává endotelin v renálních cévách vazokonstrikci, aktivaci koagulace a přispívá k endotelové dysfunkci, v podocytech snižuje expresi nefrinu, ovlivňuje funkci podocytárního cytoskeletu, vyvolává fúzi pedicel podocytů a přispívá k proteinurii, v mesangálních buňkách vyvolává hypertrofiu, stimuluje produkci extracelulární matrix a přispívá ke glomeruloskleróze, v tubulárních buňkách stimuluje transformaci v mesenchymální buňky a přispívá k intersticiální fibróze (Kohan, 2010; Saleh et al., 2013).

Endotelin má významný vliv na zpětnou resorpci sodíku a vody v tubulech. Prostřednictvím receptoru ET_B snižuje aktivitu kotransportu sodíku, draslíku a chloridů (NKCC) ve tlusté části vzestupného raménka Henleho kličky a ve vnitřní části dřeně snižuje ve sběrném kanálku aktivitu epitelového sodíkového kanálu (EnaC) (Speed a Pollock, 2013). Antagonisté endotelinu ovlivnili příznivě průběh různých forem experimentální nefropatie (Dhaun et al., 2012), např. v modelu membranózní nefropatie (Heymannovy nefritidy) přidání endotelinových antagonistů k inhibici systému renin-angiotensin dále snížilo proteinurii a glomerulosklerózu. V modelu streptozotocinem indukované diabetické nefropatie měla kombinace lisinoprilu a antagonisty endotelinu avosentanu větší vliv na proteinurii než samotný lisinopril a kombinace obou látek prakticky eliminovala jinak výraznou glomerulosklerózu (Gagliardini et al., 2009).

Avosentan a diabetická nefropatie

Antiproteinurický účinek relativně málo specifického antagonisty endotelinových receptorů ET_A , avosentan, byl testován u pacientů ve studii fáze II u 286 pacientů s manifestní diabetickou nefropatií (Wenzel et al., 2009). Avosentan (v dávkách 5, 10, 25 a 50 mg) byl přidán ke standardní léčbě inhibitorem ACE nebo blokátorem

receptoru AT₁ pro angiotensin II. Ve srovnání s placebovou větví, ve které stoupla střední proteinurie během 12 týdnů o 12 %, snížil avosentan střední proteinurii ve srovnání se vstupními hodnotami o 29–45 %. Clearance kreatininu se během krátké doby sledování významně nezměnila. Hlavními nežádoucími účinky avosentanu byly periferní otoky (u 12 % pacientů), které se vyskytovaly významně častěji u pacientů užívajících vyšší (≥ 25 mg) dávku avosentanu. V komentáři k této studii (Wenzel a Ritz, 2010) bylo správně zdůrazněno, že u pacientů léčených antagonisty endotelinu je třeba věnovat maximální pozornost sledování tělesné hmotnosti, omezení příjmu sodíku v dietě, event. dle potřeby i diuretické léčbě, ale že by se mělo v dalším klinickém zkoušení avosentanu pokračovat.

Velká studie fáze III, ASCEND (Mann et al., 2010), která měla u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií testovat renoprotektivní účinek avosentanu v dávce 25 mg, resp. 50 mg přidaných k léčbě inhibitory ACE/ARB, ale byla předčasně zastavena po střední době čtyř měsíců (maximální doba sledování byla 16 měsíců) pro zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených avosentanem. Proteinurie sice klesla v obou avosentanových větvích podstatně více (o 44 %, resp. 49 %) než u pacientů užívajících placebo, nežádoucí účinky vedoucí k předčasnému vysazení studijní medikace se ale vyskytly statisticky významně častěji u pacientů léčených avosentanem než u pacientů na placebo (19,6 % vs. 18,2 % vs. 11,5 %), hlavní příčinou byla retence tekutin a klinické známky srdečního selhání. Komentář věnovaný této studii (Ritz a Wenzel, 2011) dospěl k závěru, že hlavní příčinou retence tekutin byla ve studii ASCEND nízká selektivita avosentanu pro receptor ET_A s inhibicí receptoru ET_B, která způsobila zvýšenou tubulární reabsorpci sodíku.

Mechanismy retence sodíku a tekutin u pacientů léčených antagonisty endotelinu

Jaký je tedy mechanismus retence tekutin u pacientů léčených antagonisty endotelinu? Jak již bylo zdůrazněno, endotelin inhibuje prostřednictvím receptorů ET_B zpětnou resorpci sodíku v tlusté části vzestupného raménka Henleho kličky (inhibice NKCC) a zejména ve sběrném kanálku ve vnitřní části dřeně (inhibice ENaC) (Speed a Pollock, 2013). K natriuretickému účinku endotelinu navíc přispívá i endotelinem stimulovaná produkce NO ve sběrném kanálku (Hyndman a Pollock, 2013). Stupeň inhibice receptorů ET_B závisí zejména na selektivitě endotelinového antagonisty pro receptor ET_A.

Atrasentan – vysoce selektivní antagonist receptoru ET_A

Současná blokáda receptorů ET_A i ET_B je tedy na úrovni ledvin potenciálně nevýhodná. Příznivé účinky na glomerulární hemodynamiku a inhibice zánětu a fibrózy zprostředkovaná bloádou receptoru ET_A může být do značné míry neutralizována nežádoucími účinky, zejména retencí tekutin, které jsou důsledkem inhibice receptoru ET_B. Progrese renální insuficience je spojena se zvýšenou produkcí endotelinu i zvýšenou aktivací receptoru ET_B. Neselektivní antagonisté endotelinu proto mohou vyvolávat výraznou retenci tekutin, zejména u pacientů s pokročilou renální insuficiencí.

Vysoce selektivní antagonisté receptoru ET_A by měli mít anti-proteinurický a renoprotektivní účinek s výrazně menším rizikem nežádoucí retence sodíku a tekutin. Selektivní antagonisté receptorů ET_A stimulují receptor ET_A minimálně stokrát více než receptor ET_B. Pro bosentan je tento index selektivity jen 20 : 1 a pro avosentan zhruba asi 50 : 1. Atrasentan patří mezi vysoce selektivní antagonisty receptoru ET_A s indexem selektivity vyšším než 1 000 : 1 (Motte et al., 2006).

Vliv atrasentanu na proteinurii byl testován ve studii fáze II u 89 převážně hispánských obézních pacientů s manifestní diabetickou nefropatií (poměr albumin/kreatinin 100–3 000 mg/g) s mírně až středně sníženou glomerulární filtrací (odhadovaná GF > 20 ml/min/1,73 m²) (Kohan et al., 2011). Atrasentan byl podáván v jednotlivých větvích v dávkách 0,25 mg, 0,75 mg a 1,75 mg a srovnáván s placebem. Ve všech větvích byl atrasentan (nebo placebo) přidáván k základní léčbě inhibitory ACE. V dávce 0,75 mg a 1,75 mg atrasentan ve srovnání s placebem po osmi týdnech podávání signifikantně snížil proteinurii. Poměr albumin/kreatinin klesl v placebové větví o 11 % a u pacientů léčených atrasentanem v závislosti na dávce o 21 %, 42 % a 35 %. Antiproteinurická odpověď byla větší u Hispánců než u pacientů jiného etnika. Periferní otoky se vyskytly u 9 % pacientů v placebové větví a v závislosti na dávce u 14 %, 18 % a 46 % pacientů léčených atrasentanem. Retence tekutin neměla žádný vztah k antiproteinurickému účinku atrasentanu. Edémy se vyskytovaly časně, u 62 % pacientů v prvních čtyřech týdnech podávání atrasentanu (Andress et al., 2012). Nejvyšší dávka atrasentanu snížila také ve srovnání s placebem o 24 % močovou exkreci NGAL, atrasentan by tedy mohl mít příznivý dopad nejen na glomerulární hemodynamiku, ale také přímý protektivní účinek na renální tubuly.

Na kongresu ERA-EDTA v Istanbulu byly v květnu 2013 publikovány výsledky studie RADAR, jejímž hlavním investigátorem byl D. de Zeeuw. V této studii fáze IIb byl testován vliv atrasentanu (v dávce 0,75 mg a 1,25 mg) na proteinurii u 153 evropských a 58 asijských pacientů s manifestní diabetickou nefropatií. Po 12 týdnech klesla proteinurie u pacientů na placebo o 2 % a u pacientů na atrasentanu v závislosti na dávce o 36 %, resp. 44 %. K alespoň 30% poklesu proteinurie došlo u 51 %, resp. 55 % pacientů léčených atrasentanem. Krátkodobá léčba atrasentanem neměla ve srovnání s placebem žádný významný vliv na glomerulární filtraci. Periferní edémy se u pacientů léčených atrasentanem nevyskytovaly častěji než u pacientů na placebo. Atrasentan měl nejlepší poměr účinnosti a bezpečnosti v dávce 0,75 mg, a tato dávka byla proto vybrána pro další testování v klinické studii fáze III.

Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III SONAR (Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan) by měla randomizovat cca 4 418 pacientů s manifestní diabetickou nefropatií (poměrem albumin/kreatinin > 300 mg/g a odhadovanou glomerulární filtrací 25–75 ml/min/1,73 m²) na podkladě diabetu 2. typu léčených maximální tolerovanou dávkou inhibitoru RAS k léčbě atrasentanem v dávce 0,75 mg jednou denně nebo podávání placebo (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858532>). Pacienti budou stratifikováni do dvou větví dle redukce proteinurie po šesti týdnech podávání atrasentanu nebo placebo (pacienti se snížením proteinurie ≥ 30 % a pacienti se snížením proteinurie < 30 %, očekává se cca 3 150 responderů a 100 non-responderů). Primárním sledovaným parametrem bude čas do kombinovaného renálního ukazatele (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin). Sekundárními sledovanými parametry bude albuminurie a kardiovaskulární morbidita/mortalita (čas do kardiovaskulární smrti nebo nefatálního infarktu myokardu či nefatální cévní mozkové příhody). Očekává se, že studie bude (dle počtu primárních ukazatelů) trvat cca 48 měsíců.

Závěry

Dosavadní studie prokázaly, že antagonisté endotelinu významně snižují proteinurii a měli by být renoprotektivní. Pokud bude kombinace inhibice RAS a endotelinu dlouhodobě dobře tolerována,

lze očekávat na základě výrazného antiproteinurického účinku i významný účinek renoprotektivní.

Ve studii SONAR je primárním cílovým parametrem renální účinek ET_A selektivního antagonisty endotelinu atrasentan. Retence tekutin, která je hlavním nežádoucím účinkem neselektivních antagonistů endotelinu, souvisí s inhibicí receptoru ET_B a je u selektivních antagonistů receptoru ET_A podstatně méně vyjádřena. Přesto je ve studii SONAR možné retenci tekutin, její prevenci, monitoraci a léčbě věnována velká pozornost, která by měla umožnit její bezpečné ukončení. Potřeba pokroku v renoprotektivní léčbě je opravdu naléhavá, od studií prokazujících renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a ARB uplynulo již více než deset let a kromě většího použití inhibice RAS v klinické praxi v poslední době k žádnému pokroku v renoprotektivní léčbě nedošlo.

Literatura

Andress DL, Coll B, Pritchett Y, et al. Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD). *Life Sci* 2012;91:739–742.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Dhaun N, Webb DJ, Kluth DC. Endothelin-1 and the kidney – beyond BP. *Br J Pharmacol* 2012;167:720–731.

Gagliardini E, Corna D, Zoja C, et al. Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:1448–1456.

Hyndman KA, Pollock JS. Nitric oxide and the A and B of endothelin of sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:26–31.

Jandeleit-Dahm KA, Watson AM. The endothelin system and endothelin receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:66–71.

Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:134–139.

Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:763–772.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.

Masaki T. Historical review: endothelin. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:219–224.

Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939–945.

Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther* 2006;110:386–414.

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal endpoint in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.

Ritz E, Wenzel R. Endothelin antagonists in proteinuric renal disease: every rose has its thorn. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:392–394.

Ritz E, Wenzel RR. Endothelin antagonist as add-on treatment for proteinuria in diabetic nephropathy: is there light at the end of the tunnel. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:593–595.

Rodríguez-Pascual F, Busnadiego O, Lagares D, et al. Role of endothelin in the cardiovascular system. *Pharmacol Res* 2011;63:463–472.

Saleh MA, Sandoval RM, Rhodes GJ, et al. Chronic endothelin-1 infusion elevates glomerular sieving coefficient and proximal tubular albumin reuptake in the rat. *Life Sci* 2012;91:634–637.

Speed JS, Pollock DM. Endothelin, kidney disease, and hypertension. *Hypertens* 2013;61:1142–1145.

Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, et al. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:655–664.

Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–415.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Role cubilinu ve fyziologii a onemocnění střeva a ledvin

Christensen EI, Nielsen R, Birn H. From bowel to kidneys: the role of cubilin in physiology and disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:274–281.

Cubilin je velký endocytoplazmatický receptor, který slouží v tenkém střevě k resorpci vnitřního faktoru komplexu vitamínu B_{12} , současně tak reguluje reabsorpci filtrovaných proteinů v proximálním ledviněm tubulu, a to především albuminu, transferinu, proteinu vázajícího vitamin D a dalších významných plazmatických faktorů. Cubilin je strukturálně unikátní periferní membránový protein, který řídí selektivní membránovou apikální proteinovou translokaci. V ledvině i ve střevě se na zpětné resorpci proteinů účastní spolu s dalším endocytoplazmatickým receptorem megalinem. Význam cubilinu byl potvrzen jak na zvířecích modelech, tak u některých onemocnění u člověka. Recentně byla prokázána role cubilinu též v podocytech s předpokládanou významnou rolí v selektivní reabsorpci proteinů.

Pokud jde o resorpci vnitřního faktoru, který je syntetizován v parietálních buňkách žaludeční sliznice s komplementací vitamínu B_{12} v duodenu, probíhá vazba na ligand v terminálním ileu. Pokud jde o funkci cubilinu v proximálním tubulu, je zajímavá integrace cubilinu a megalinu v reabsorpci filtrovaných vazebných proteinů lipidů, vitamínů a hormonů vedoucí k téměř úplnému odstranění proteinových fragmentů z definitivní moči. Je evidentní, že defekt v endocytoplazmatickém vychytávání albuminu u cubilin-deficitních myší potvrdil významnou asistenční roli megalinu, takže pouze komplex cubilin-megalin zajišťuje plnou funkci receptorů pro albumin v proximálním tubulu. Další vazebné ligandy ovlivňují zpětnou resorpci proteinů vázajících vitaminy, lipopro-

teiny a fragmenty imunitních a stresových proteinů či vazebných proteinů léků. Identifikace těchto vazebných míst na molekulární úrovni prokázala, že především přítomnost nízkomolekulární proteinurie (LMW) je dána defektem ligandu. Cubilinové ligandy mohou být rozděleny na izolované ligandy pro cubilin a sdružené ligandy pro megalin a cubilin. Ligandy pro cubilin také významně ovlivňují vychytávání proteinů vážící vitamin D, který je nezbytný pro finální renální hydroxylaci a aktivaci vitamínu D. Současně může být ovlivněno močové vylučování myoglobinu, hemoglobinu a transferinu. Vazebné ligandy cubilinu a megalinu se podílejí na reabsorpci apolipoproteinu A1 a HDL. Modulují vylučování faktoru VII, lehkých imunoglobulinových řetězců a α_1 -mikroglobulinu. Ovlivňuje vazbu transportního proteinu na aminoglykosidy, což je významné z hlediska renální toxicity těchto antibiotik.

Hereditární onemocnění spojené s receptorovou dysfunkcí pro cubilin v oblasti tenkého střeva a proximálního tubulu v ledvině je známo jako Imerslundův-Gräsbeckův syndrom (IGS). Syndrom je diagnostikován již v útlém věku neprosperitou, rekurentními infekcemi a nechutenstvím spojenými s megaloblastickou anémií. Dále je přítomna závažná proteinurie a porucha funkce ledvin. Stav není upraven podáváním samotného vitamínu B_{12} . Existuje několik forem zachycených u dětí ve Finsku, Norsku a Středním východě, jejichž společným rysem je různě vyjádřená schopnost střevní resorpce vnitřního faktoru vitamínu B_{12} , rozdílná proteinurie a snížení renální funkce. Současně může být přítomna malnutrice ze ztráty proteinů a defekty skeletu při deficitním účinku vitamínu D. Proteinurie je nejčastěji kolem 2 g/24 h, ale může dosáhnout až nefrotické proteinurie. Vedle α_1 -mikroglobulinu může být v moči přítomen β_2 -mikroglobulin a frakce imunoglobulinu G. Pokud jde o poškození renální funkce, byla zachycena opakovaně hematurie a v histologickém obrazu IgA nefropatie s fokálně mesangiózní

expanzí a depozity imunoglobulinu A. U nemocných bez hematurie však nebyly zachyceny žádné typické glomerulární změny. Týká se to i nálezu na podocytech, přestože v nich byl cubilin identifikován. Progrese onemocnění ledvin může vést až k ledviněmu selhání s nutností transplantace ledviny. Současně byl popsán případ selhání ledvinné funkce u jednovaječných dvojčat po transplantaci ledviny, u nichž při molekulární genetické analýze bylo vysloveno podezření na defekt cubilin-megalinového receptoru v souvislosti s delecí CUBN exon 53 (CUB doména 20).

Defekty ve funkci cubilinu byly opakovaně popsány ve zvířecích modelech akutního a chronického poškození ledvin, především liposacharidy (LPS) indukované endotoxémii, ischemicko-reperfučním poškození ledvin a modelu chronické renální insuficience s remnantní ledvinou.

Zvýšené močové vylučování cubilinu a megalinu bylo popsáno u Alportova syndromu a v experimentálních a humánních studiích při diabetes melitus. Též při cystické fibróze byla zjištěna zvýšená exkrece cubilinu, ale ne megalinu, a to v přítomnosti zvýšení mikroproteinurie. Dosud není zcela jasné, zda tyto změny jsou sekundární v důsledku primárního defektu, či naopak poškození ledvin je spojeno s rozvojem tubulární dysfunkce včetně činnosti receptorů pro cubilin a megalin s resultujícími močovými a plazmatickými nálezy. Některé studie potvrzují domněnku, že zvýšená ztráta albuminu a dalších filtrovaných proteinů do moči může naopak aktivovat celulární mechanismy v proximálních tubulárních buňkách vedoucí až k apoptóze, endoplazmatickému stresu, intersticiálnímu zánětu a fibróze. Adenovirová RNA vedoucí v experimentu k parciálnímu zablokování cubilinu byla spojena s inhibicí adriamycinem indukované glomerulosklerózy a tubulointersticiálního poškození u krys navzdory přítomnosti velké albuminurie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Receptorem zprostředkovaná endocytóza je aktivní buněčný proces selektivního aktivního záchytu biologických substancí. Je obecným atributem funkce většiny zdravých tkání řízeným dalšími intracelulárními regulačními mechanismy. Takovouto roli má i endocytoplazmatický receptor cubilin zprostředkující selektivní vazbu proteinových substancí v tenkém střevě (vnitřní faktor vitamínu B₁₂) a v ledvině v proximálním tubulu (především nízkomolekulární proteiny, jako jsou mikroglobuliny α a β a retinol vázající protein), ale v součinnosti v megalinem i střední a větší proteiny (albumin, myoglobin, hemoglobin, transferin, vazebný protein vitamínu D, apolipoprotein A₂, HDL, imunoglobuliny apod.).

Za fyziologických podmínek přechází do primární moči nízkomolekulární proteiny (LMW) s velikostí molekuly < 30 kDa, které jsou následně kompletně resorbovány. Průchod větších molekul je vždy známkou poškození. Při méně poškozené průchodnosti glomerulární membrány přecházejí proteiny střední molekulové hmotnosti (IMW), jako je albumin, transferin a protein vázající vitamin D. Při nejzávažnějším poškození pak i velké molekuly proteinů (HMW), jako je IgG či α -makroglobulin. O tom, zda a v jakém složení se dostanou proteiny do definitivní moči, rozhoduje vedle poškození glomerulární membrány i resorpční kapacita pro proteiny v dalších úsecích nefronu. Roli hraje množství profiltrovaného proteinu a resorpční kapacita pro daný selektivní protein. Porucha resorpce může být způsobena jak překročením tubulární resorpční kapacity, tak poruchou receptoru pro selektivní resorpci.

V tomto směru je věnována v poslední době pozornost cubilinem a megalinem zprostředkované endocytóze. Předpokládá se, že se uplatňuje megalinem zprostředkovaná a na megalinu dependentní cubilinem mediovaná endocytóza. Jde o multifunkční vzájemně asistovaný receptorový systém sloužící jako scavengerový receptor pro více než 50 ligand (dosud identifikovaných). Megalin je receptor o 600 kDa patřící do tzv. LDL receptorové genové rodiny, má maximální expresi v ledvinách, kde je lokalizován v apikální části buněk proximálního tubulu. Cubilin má molekulovou hmotnost 460 kDa a podílí se významně na selektivním transportu proteinů v proximálním tubulu. Vzhledem ke struktuře a funkci receptoru však nemá úplný transmembránový segment, a tak je k jeho plné funkci receptoru nutná aditivní účast megalinu. Společně se oba receptory vyskytují ve více tkáních. Oba tedy zprostředkovávají transport na vlastních iniciálních ligandech, ale pro transport zejména IMW proteinů, resp. i HMW proteinů je nutná jejich součinnost.

V současné době je věnována pozornost i polymorfismu pro oba receptory. Ta byla popsána u zmíněného Imerslundova-Gräsbeckova syndromu, kde je porušen gen pro cubilin i ve střevě s resultující megaloblastickou anémií. Vzhledem k vzácnosti choroby a její distribuci na oblast Skandinávie a Střední východ, je případů spojených se selháním ledvin relativně málo. Byly však již provedeny transplantace ledvin a v originálním sdělení popsán i výskyt defektu pro cubilin/megalin jako příčina selhání funkce štěpu při dárčovství u jednovaječných dvojčat.

V další experimentální studii Alportova syndromu u psů byl sledován vliv progrese modelového hereditárního onemocnění ledvin na megalin/cubilin mediovanou endocytózu. Ve srovnání s kontrolními zvířaty vedla narůstající proteinurie, především IGW i HMW, dříve k dosažení transportního limitu pro jednotlivé proteiny u alterované megalinem mediované a megalin dependentní cubilinem mediované endocytózy pro HMW, IGLM, následně i LMW. Proto je významné pro klinickou praxi hodnotit nejenom velikost proteinurie, ale také její složení. Jsou však nezbytné další studie k potvrzení role cubilinu a megalinu v rozvoji proteinurického poškození ledvin.

Literatura

- Christensen EI, Nielsen R. Role of megalin and cubilin in renal physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2007;158:1–22.
- Resnichenko A, Snieder H, van den Born J, et al. CUBN as novel locus for end-stage renal disease: insights from renal transplantation. *PLoS One* 2012;7:e36512.
- Vinge L, Lees GE, Nielsen R, et al. The effect of progressive glomerular disease on megalin-mediated endocytosis in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2458–2464.

Kontrastem vyvolané akutní poškození ledvin – nový přístup na obzoru?

Markota D, Markota I, Starcevic B, Tomic M, Prskalo Z, Brizic I. Prevention of contrast-induced nephropathy with Na/K citrate. *Eur Heart J* 2013;34:2362–2367.

Incidence kontrastní látkou vyvolaného akutního poškození ledvin (CI-AKI) ve všeobecné populaci s normální funkcí ledvin je nízká (2 %), ale nápadně stoupá s přítomností rizikových faktorů (choroby ledvin, diabetes mellitus, srdeční selhání, šok apod.), u nichž může dosáhnout až 25 %. Je třetí nejčastější příčinou AKI u hospitalizovaných pacientů. Rozvoj CI-AKI je spojen s delší hospitalizací, vyšším výskytem komplikací, úmrtností a nákladností péče. Opatření, jímž lze přisoudit prokázaný preventivní význam, zahrnují

parenterální hydrataci, maximální redukci objemu podané kontrastní látky a používání nízké- nebo izoosmolárních látek. Ve všech ostatních případech existuje značná nejednotnost závěrů klinických studií (N-acetylcystein, bikarbonát, teofylin, fenoldopam, hemofiltrace nebo hemodialýza). Jednou ze stále zkoumaných farmakologických strategií je alkalizace moči. Cílem je snížit tvorbu a toxické působení volných kyslíkových radikálů, které po expozici kontrastem vznikají. K/Na citrát je bezpečný a dobře tolerovaný přípravek používaný k alkalizaci moči u pacientů s nefrolitiázou (konkrementy cystinové, urátové, kalciové, při hypocitraturii). Dosud však nebyl testován v souvislosti s prevencí CI-AKI. Markota a spol. jsou prvními autory, kteří studovali, zda přidání Na/K citrátu ke standardní hydrataci snižuje výskyt CI-AKI u pacientů podstupujících koronární angiografii. Do prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studie, provedené v jednom univerzitním centru, bylo zahrnuto 232 pacientů (průměrný věk 62 let). Přes 70 % pacientů mělo diabetes mellitus a méně než 25 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGF) < 60 ml/min/1,73 m². Vylučovací kritéria zahrnovala chronické selhání ledvin (GF < 15 ml/min), AKI, plicní otok, mnohočetný myelom, dehydrataci nebo krvácení před koronarografií, anamnézu alergické reakce na kontrastní látku nebo kontrastní vyšetření v předchozích sedmi dnech, podání nefrotoxických látek, N-acetylcysteinu, teofylinu, fenoldopamu, manitolu nebo bikarbonátu v předchozích 48 hodinách. Pacienti byli randomizováni k p.o. podání 5 g Na/K citrátu (Uralyt U, Madaus granulat, Germany) rozpuštěného ve 200 ml vody (n = 100) nebo vody samotné (n = 102). Roztok byl podán jednu hodinu před koronarografií a čtyři hodiny po vyšetření. Primárním cílovým ukazatelem studie byl rozvoj CI-AKI, definovaný > 25% zvýšením sérové koncentrace kreatininu a/nebo > 25% snížením eGF a/nebo vzestupem sérové koncentrace kreatininu o $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ v průběhu 48 hodin po podání kontrastu. Sekundárním cílovým ukazatelem byla maximální hodnota kreatininu v prvních 48 hodinách od koronarografie. Ve srovnání s kontrolní skupinou byla incidence CI-AKI významně nižší u pacientů užívajících Na/K citrát (21 % vs. 4 %; p = 0,0001). Absolutní rozdíl v sérových koncentracích kreatininu byl rovněž nižší v intervenované skupině (1,47 vs. 9,45 $\mu\text{mol/l}$; p < 0,001). Podobně tomu bylo i v případě eGR (−0,06 vs. −8,83 ml/min/1,73 m²). U pacientů, u nichž se vyvinulo CI-AKI, bylo pH moči nižší ve srovnání s pacienty bez rozvoje CI-AKI (5,54 vs. 5,89; p = 0,009). Pacienti léčení Na/K citrátem měli významně vyšší pH moči, měřené bezprostředně před angiografií (6,93 vs. 5,86; p < 0,001). Změny sérového kreatininu významně korelovaly s hodnotou pH moči bezprostředně před vyšetřením (r = −0,348; CI −0,46–0,22; p < 0,001). Post hoc analýza ukázala více než 80% snížení relativního rizika CI-AKI u pacientů s pH moči < 6 v době angiografie ve srovnání s pH > 6. Autoři uzavírají, že přidání Na/K citrátu ke standardním opatřením je účinným, jednoduchým a ekonomickým nástrojem ke snížení výskytu CI-AKI.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Tubulární poranění způsobené cytotoxickým působením volných kyslíkových radikálů je pravděpodobnou součástí patogeneze CI-AKI. Alkalizace moči může teoreticky produkci těchto radikálů příznivě ovlivnit. Proto řada studií a následných metaanalýz zkoumala, zda je bikarbonát sodný účinnější v prevenci CI-AKI ve srovnání s fyziologickým roztokem. Výsledky však byly až dosud značně heterogenní, připisované velké variabilitě ve velikosti studií, rozdílnosti léčebného účinku a publikačním bias (Bral et al., 2009). Patofyziologický koncept si však zachovává

racionální podklad. Slibné výsledky komentované studie však musejí být interpretovány v kontextu jejich limitů (Coca, 2013). Její vnitřní validitu mohlo negativně ovlivnit krátké trvání studie (48 h), neúplné stadium sledování (13 % randomizovaných pacientů bylo vyloučeno), neúmyslné odslepení pacientů kvůli barvě a chuti citrátového roztoku a absence intention-to-treat analýzy. Právě tyto nedostatky byly v případě studií s bikarbonátem pojmenovány jako klíčové determinanty pozitivity nebo negativity výsledků (Zoungas et al., 2009). Nedostatky se týkají i externí validity (tj. potenciálu zevšeobecnění výsledků). Patří mezi ně skutečnost, že studie byla provedena v jednom centru, v kontrolní skupině byla relativně vysoká incidence CI-AKI (21 %) a pouze méně než 25 % pacientů mělo eGF < 60 ml/min. Je škoda, že studie nezahrnovala třetí skupinu, léčenou roztokem bikarbonátu. Komentovaná studie rovněž nedává svým uspořádáním odpověď na otázku, jaké je ideální načasování podávání citrátu, tj. jak odchýlení od jedné hodiny pre-procedurálně ovlivní úspěšnost/účinnost alkalizace moči. V neposlední řadě je zarážející dosažená 80% redukce relativního rizika CI-AKI při podávání citrátu. Takový rozměr účinku je obvykle příliš dobrý, než aby byl skutečný (Chertow et al., 2006). Je tedy zřejmé, že před implementací jednoduchého a koncepčně jistě plausibilního způsobu prevence CI-AKI jsou zapotřebí větší multicentrické studie vysoké kvality. Do té doby nám nezbyvá, než se řídit recentními doporučeními KDIGO (KDIGO 2012).

Literatura

- Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1584.
- Coca S, ACP Journal Club. Adding Na/K citrate to standard hydration reduced CIN in patients having coronary angiography. Ann Intern Med 2013;158:JC9.
- Chertow GM, Palevsky PM, Greene T. Studying the prevention of acute kidney injury: lessons from an 18th-century mathematician. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1124–1127.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1–138.
- Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. Ann Intern Med 2009;151:631–638.

Eculizumab v léčbě atypického hemolyticko-uremického syndromu

Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Eng J Med 2013;368:2169–2181.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno trombotickou mikroangiopatií (TMA) vyvolanou aktivací alternativní cesty komplementu. Může být geneticky vázaný, nebo získaný. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo k poruše jejich syntézy. Získané formy jsou pak charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárním faktorům, což ve svém důsledku opět vede k jejich porušené funkci. V průběhu onemocnění může dojít k postižení řady orgánů, nejčastěji bývají zasaženy ledviny (s těžkým poškozením renální funkce až renálním selháním), dále pak centrální nervový systém, srdce či gastrointestinální trakt. Jeho postižení se může projevovat i jako pankreatitida. Často mají nemocní i průjmy, což nezřídka vede k diagnóze typického HUS, vyvolaného ale na rozdíl od aHUS střevní infekcí bakteriemi produkujícími Shiga toxin. Během první

ataky onemocnění aHUS je riziko rozvoje ESRD či smrti 33–40 %, v průběhu prvního roku od vypuknutí choroby pak je riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí ještě vyšší a pohybuje se kolem 65 % (Caprioli et al, 2006; Fremeaux-Bacchi et al, 2013). Tuto nelichotivou prognózu často neovlivní ani dlouhodobá léčba plazmaferézami (PF) či infuzemi plazmy. Selhání ledvinných štěpů u nemocných, kde důvodem ESRD byl aHUS, je velmi časté a pohybuje se mezi 60–90 %. Kombinované transplantace ledviny a jater, které měly současně odstranit aktivaci komplementu u některých typů genetických mutací, byly ale spojeny s vysokou morbiditou i mortalitou nemocných (až 14 %). Novou nadějí pro nemocné je monoklonální protilátka namířená proti C5 složce komplementu, eculizumab, která zabraňuje vzniku C5a a C5b-9 složek komplementu. Tento lék je centrálně registrován v Evropě (a tudíž i v ČR) pro diagnózu paroxysmální noční hemoglobinurie a aHUS. Malé, nerandomizované studie prokázaly pozitivní účinek léčby eculizumabem na zastavení aktivace komplementu a stabilizaci či zlepšení renální funkce u řady nemocných.

Proto byly koncipovány dvě větší, separátní studie, které sledovaly účinek eculizumabu u nemocných s progresivním průběhem onemocnění (studie 1) a u nemocných s dlouhodobou aktivitou choroby a s renálním poškozením a dependencí na PF či infuzích plazmy (studie 2). Do obou studií bylo možné zařadit nemocné s aHUS starší 12 let a s hmotností > 40 kg. Nemocní pocházeli celkem z 27 center v Evropě a Severní Americe. V obou studiích byli nemocní léčeni eculizumabem 26 týdnů s následnou možností pokračovat v léčbě.

Kritéria pro zařazení ve studii 1 byla následující: progredující TMA s trombocytopenií < $150 \times 10^9/l$ v době screeningu a současně pokles trombocytů o > 25 % proti průměru ze tří posledních měření před atakou TMA; ≥ 4 PF či infuze mražené plazmy v posledním týdnu před randomizací; důkaz o probíhající hemolýze (přítomnost schistocytů, LD vyšší a haptoglobin nižší než norma v dané laboratoři); poškození ledvin (S-kreatinin nad normu v dané laboratoři); aktivita ADAMTS13 v plazmě > 5 % a současně nepřítomnost STEC infekce (infekce bakteriemi produkujícími Shiga toxin); genetický původ aHUS nemusel být prokázán. Do této studie bylo zařazeno 17 nemocných, 15 pacientů dokončilo 26týdenní periodu „indukční léčby“ a 13 vstoupilo do pokračující léčby. Průměrná doba léčby a vyhodnocení proběhlo v 64. týdnu studie. Primární cílové ukazatele této studie byly dva: inhibice komplementem zprostředkované TMA definované změnou počtu trombocytů a dále normalizace hematologických parametrů (normální počet trombocytů a LD nejméně dvě měření po sobě v průběhu čtyř týdnů). Sekundárním cílovým ukazatelem pak byla doba bez výskytu ataky TMA.

Kritéria pro zařazení do studie 2 byla následující: trombocyty nesměly poklesnout o > 25 % proti výchozí hodnotě během osmi týdnů před zahájením léčby eculizumabem (observační perioda); nemocní museli být závislí na léčbě PF či infuzemi plazmy, což bylo definováno jako ≥ 1 PF či infuze plazmy v průběhu dvou týdnů a současně ≤ 3 krát týdně po dobu alespoň osmi týdnů; důkaz o probíhající hemolýze (přítomnost schistocytů, LD vyšší a haptoglobin nižší než norma v dané laboratoři); poškození ledvin (S-kreatinin nad normu v dané laboratoři); aktivita ADAMTS13 v plazmě > 5 % a současně nepřítomnost STEC infekce (infekce bakteriemi produkujícími Shiga toxin); genetický původ aHUS nemusel být prokázán. Do studie bylo na základě vyšetření zařazeno 23 nemocných, 20 nemocných bylo nakonec léčeno 26 týdnů a stejný počet pacientů vstoupil do extendované fáze studie. Průměrná doba léčby a vyhodnocení proběhlo v 62. týdnu studie. Primární cíle této studie byly opět dva: dosažení periody bez výskytu ataky

TMA po dobu nejméně 12 týdnů (bez poklesu trombocytů > 25 %, bez PF či infuze plazmy a bez nutnosti zahájit dialyzační léčbu) a dále normalizace hematologických parametrů (normální počet trombocytů a LD nejméně dvě měření po sobě v průběhu čtyř týdnů). Sekundárními cíli obou studií bylo sledování změn renálních parametrů, změn v kvalitě života (hodnocené pomocí dotazníku EQ-5D), výskyt nežádoucích účinků léčby a další.

Eculizumab byl podáván v dávce 900 mg/týden v prvních čtyřech týdnech, pátý týden byla aplikována dávka 1 200 mg a od 6. týdne dostávali nemocní dávku 1 200 mg 1krát za 14 dní. U nemocných, kteří současně vyžadovali pokračovat v léčbě PF či infuzemi plazmy, byla podána přídatná dávka eculizumabu 600 mg bezprostředně před aplikací infuze plazmy či během jedné hodiny od ukončení PF. Všichni nemocní museli absolvovat vakcinaci proti meningokokové meningitidě minimálně 14 dní před aplikací první dávky eculizumabu. Pokud musela být léčba zahájena dříve, spolu s vakcinací byli nemocní ještě zajištěni profylaktickou antibiotickou léčbou, která trvala ještě dalších 14 dní po skončení vakcinace. Jako referenční byly brány výsledky studie na konci 26. týdne léčby.

Medián věku byl v obou studiích 28 let (rozptyl 17–68 ve studii 1 a 13–63 ve studii 2), medián doby od stanovení diagnózy aHUS do screeningu byl 9,7, resp. 48,3 měsíce. Anamnézu transplantace ledviny mělo 7 nemocných (41 %), resp. 8 nemocných (40 %) a závislých na léčbě dialýzou před zahájením léčby eculizumabem bylo 6 nemocných (35 %), resp. 2 nemocní (10 %). Medián sérové koncentrace kreatininu byl 256 (124–787) $\mu\text{mol/l}$, resp. 234 (106–893) $\mu\text{mol/l}$. Genetický původ onemocnění nebyl nalezen u 4 (24 %), resp. 6 (30 %) nemocných.

Ve studii 1 bylo podávání eculizumabu spojeno se signifikantním absolutním zvýšením počtu trombocytů v průměru o $73 \times 10^9/l$ v 26. týdnu (95% CI $40\text{--}105 \times 10^9/l$; $p < 0,001$) a o $91 \times 10^9/l$ v 64. týdnu (95% CI $67\text{--}116 \times 10^9/l$; $p < 0,001$). Nejvýznamnější vzestup trombocytů byl zaznamenán okolo sedmého dne od zahájení léčby. Normální počet trombocytů sedmý den léčby mělo 53 % nemocných a u 87 % nemocných byly normální trombocyty ve 26. a 64. týdnu léčby. K normalizaci laboratorních parametrů hemolýzy došlo u 88 % nemocných a u stejného počtu nemocných nedošlo během léčby k relapsu TMA. Během léčby se renální funkce kontinuálně zlepšovaly a v 26. týdnu léčby byl zaznamenán průměrný vzestup GF o 32 ml/min ($14\text{--}49$ ml/min; $p = 0,001$), stejný trend byl i v 64. týdnu. Současně se zlepšováním GF se také snižovala proteinurie. U čtyř pětina dialyzovaných nemocných došlo k obnovení renální funkce a mohlo u nich být ukončeno dialyzační léčení. Čím časněji bylo zahájeno podávání eculizumabu, tím větší byla šance na zlepšení GF.

Ve studii 2 bylo primárního cíle dosaženo u 80 % nemocných v 26. týdnu léčby a u 85 % v 64. týdnu léčby. Čtyři nemocní měli mírný pokles trombocytů během léčby (proto nesplnili primární ukazatel), ale u všech nemocných ve studii bylo možné ukončit léčbu PF či podávání infuzí plazmy, a nikdo nemusel nově zahájit dialyzační léčbu. K normalizaci laboratorních parametrů hemolýzy došlo u 90 % nemocných. I v této studii se během léčby renální funkce kontinuálně zlepšovaly a v 26. týdnu léčby byl zaznamenán průměrný vzestup GF o 6 ml/min ($3\text{--}9$ ml/min; $p < 0,001$), v 64. týdnu to bylo ještě lepší (9 ml/min; $p = 0,003$).

Parametry kvality života se v obou studiích zlepšily, dle očekávání došlo ke zlepšení zejména u nemocných ve studii 1 (o 0,32 na stupnici od 0 do 1, zlepšení celkem u 87 %; i ve studii 2 byla překročena klinicky pozorovatelná hranice pro zlepšení, celkem zlepšeno 73 % nemocných).

Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky potenciálně související s podáváním eculizumabu patřily výskyt těžké hypertenze, jedenkrát peritonitida, chřipka a poškození žíly v místě aplikace infuze. Nebyla zaznamenána žádná epizoda meningitidy či úmrtí v souvislosti s léčbou.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že podávání eculizumabu u nemocných s aHUS významným způsobem zlepšuje prognózu nemocných a snižuje ataky TMA za současného zlepšení renální funkce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tyto dvě prospektivní, observační studie jasně ukázaly, že léčba eculizumabem u nemocných s aHUS je spojena se zlepšením celkového přežívání a současně také se zlepšením renální funkce. Čtyři z pěti nemocných závislých na dialýze přestali být během léčby eculizumabem léčeni dialýzou. Toto pozorování je nesmírně důležité a je velkou nadějí i pro ty nemocné, kteří jsou již dialýzou léčeni či mají těžké poškození ledvin. Léčbu má smysl zahájit i po delší době trvání onemocnění, protože i zde je (zejména u mladší pacienty) šance na alespoň částečnou reparaci renální funkce. Ve studii 2 této komentované práce byl medián od stanovení diagnózy do zahájení léčby 48 měsíců, z čehož vyplývá, že i onemocnění trvající několik let má šanci na zlepšení. Léčba eculizumabem by měla v každém případě být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy. Podle některých novějších publikací (Campistol et al., 2013) je eculizumab první léčebnou alternativou u dětských nemocných, u dospělých pak lze léčbu odložit do doby, než je dostupná či nutná, a do té doby léčit pacienty intenzivně PF.

I když se celková prognóza onemocnění v posledních letech zlepšila, zůstává aHUS smrtelným onemocněním. Mortalita dětí byla v souboru nemocných z Francie 6,7 % v prvním roce onemocnění, u dospělých to bylo 0,8 % (Fremeaux-Bacchi et al., 2013). Riziko těžkého poškození ledvin či dokonce ESRD bylo naopak vyšší u dospělých (46 % vs. 16 %, $p < 0,001$), pravděpodobně v důsledku již preexistujícího renálního poškození či fyziologického úbytku fungujících glomerulů. Tato studie také jasně ukázala, že aHUS není onemocněním jen dětí, ale především pak dospělých. V tomto souboru bylo dospělých nemocných 58,4 % a se vzrůstajícím věkem se zvyšovala pravděpodobnost rozvoje onemocnění. Důležité je také zdůraznit, že ne u všech nemocných s aHUS se podaří odhalit genetický původ onemocnění a jeho detekce rozhodně není podmínkou zahájení léčby eculizumabem. Jak komentovaná studie, tak tato francouzská ukazují, že nejsou rozdíly ve výsledcích léčby u nemocných s průkazem či bez průkazu genetického původu aHUS.

Během léčby eculizumabem je potřeba dodržovat některé zásady, mezi něž patří již výše zmíněné očkování proti meningokokové meningitidě a dále striktní dodržování dávkovacího intervalu. Jakékoli porušení dávkovacího intervalu a zejména jeho prodloužení vede k rychlé reaktivaci TMA. Léčba byla v obou studiích poměrně dobře tolerována, závažnější infekční komplikace nebyly zaznamenány.

I když léčba eculizumabem nebyla srovnávána v randomizovaných studiích proti léčbě PF či infuzím plazmy, je z dosavadních výsledků jasné, že je výrazně účinnější než tato dosud aplikovaná léčba. Současně je třeba zdůraznit, že léčba jak PF, tak opakovanými infuzemi plazmy, má řadu potenciálních nežádoucích účinků. Patří mezi ně zejména alloimunitizace pacientů, která může znesnadňovat následnou transplantaci ledviny, alergické až anafylaktoidní reakce. V případě PF pak jsou to i rizika spojená s kanylací centrální žíly (George, 2010).

Literatura

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and the treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013;33:27–45.
- Caprioli J, Noris M, Brioso S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279.
- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554–562.
- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. 2010. *Blood* 2010;116:4060–4069.

Střevní mikrobiální flóra, prostupnost střeva a abnormální imunita u onemocnění ledvin

Anders H-J, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:110–1016.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a následně chronické selhání ledvin (ESRD) jsou spojeny s projevy systémového zánětu a současně získanou imunodeficiencí, které mohou ovlivnit rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, úbytek aktivní tělesné hmotnosti a závažné život ohrožující infekce. Tento stav zůstává přes účinnou dialyzační léčbu vedoucí k celkovému zlepšení metabolických parametrů. Je nepochybné, že velmi významnou imunomodulační a imunoregulační roli hraje střevní mikroflóra a prostupnost střevní stěny pro patogeny.

Pojem mikrobiální flóra znamená popis 10^{13} bakteriálních buněk z 200–500 různých bakteriálních společenství kolonizujících zevní a vnitřní tělesné povrchy lidského těla. Střevní mikroflóra tvoří s hostitelem vzájemně výhodnou koexistenci. Bakterie využívají stabilní vnitřní prostředí střeva a současně se podílejí na metabolickém využití energeticky bohatých živin a vitaminů. Navíc stabilní složení mikrobiální flóry indukují a udržují imunitní homeostázu a ochranu proti patogenním kmenům. V rámci mezinárodní studie Human Microbiome Project and Metagenomics of the Human Intestinal Tract byla vypracována sekvenční genová technologie k podrobnějšímu mapování bakteriomu, jeho složení a funkci. Jak známo, střevo patří k tkáním s nejbohatším zastoupením lymfatické tkáně. Prostupnost střevní stěny pro mikrobiální patogeny rozhoduje významně o prognóze nemocných např. v septických stavech.

V této studii byly analyzovány role mikrobiální střevní flóry jak s ohledem na imunitu u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, tak na vznik autoimunitních onemocnění a chronického poškození myokardu a jater. Role mikrobiální flóry v procesu tvorby a metabolizace uremických toxinů byla již dříve opakovaně potvrzena. Méně pozornosti je však dosud věnováno roli střevní mikroflóry na vzniku a progresi systémových zánětlivých projevů, katabolismu s degradací proteinů, akcelerované ateroskleróze a deficitu imunity.

Gastrointestinální trakt je osídlen různými typy bakterií po celé své délce v závislosti na vnitřním prostředí jednotlivých úseků. U zdravých jedinců je složení střevní flóry poměrně stabilní a typické pro jednotlivce. Více než 90 % tvoří kmeny *Bacteroides* a *Firmicutes* doplněné např. *clostridii*, *lactobacilem*, *bifidobakteriemi*, *helicobakterem* či *enterobakteriemi*. Velká většina bakterií je striktně či fakultativně anaerobní. Proto pokles tenze kyslíku ve stěně GIT směrem od žaludku přes tenké a tlusté střevo vede k řádovému nárůstu počtu mikrobů. K nárůstu bakterií přispívá též složení stravy. Vyšší obsah jednoduchých proteinů v dietě, které jsou snazší k metabolizaci, snižuje celkové množství bakterií

v daném úseku střeva ve srovnání s rostlinnými polysacharidy či rezistentními škroby. Některé bakteriální kmeny, např. *Bakteriodes*, obsahují enzymy štěpící složené polysacharidy na oligo- a monomery. Ty jsou dále degradovány až na vodíkový iont, CO₂ a krátké mastné kyseliny, např. acetát, butyrát, propionát, dále na laktát či etanol, které mohou dále sloužit jako metabolicko-nutriční substrát pro další bakteriální fermentační reakce. Neporušená střevní stěna zaručuje ochranu před bakteriální translokací. Vedle vrstvy ochranného hlenu se uplatňují defenziny a antibakteriální lektiny střevního epitelu aktivované přímým kontaktem s bakteriemi. Odpověď je vázána i na bakteriom přítomný v daném místě střeva a při jeho změně, stejně jako při poruše integrity stěny pak může být translokace přítomna. Přesný mechanismus této formy imunitní odpovědi střeva není zcela objasněn, je však zřejmé, že se mohou uplatňovat i mediátory zánětu, především IL-10, či za přítomnosti anaerobního clostridia indukované FoxP3+ regulační T-buňky.

Vliv CKD a ERDS na střevní mikroflóru a propustnost střevní stěny

V experimentálních i klinických studiích u uremických a neuremických jedinců bylo prokázáno, že existují významné rozdíly ve složení střevní mikroflóry. To platí i u kontrolních vyšetření jednotlivých nemocných. Předpokládá se, že významnou roli mohou hrát i metabolická acidóza, retence tzv. uremických toxinů, převodnění s kongescí střevní stěny, časté použití antibiotik a podávání perorálního železa. Také střevní ischemie se změnou saturace kyslíku může vést k dysmikrobii, zvláště u nemocných užívajících blokátory RAAS či při již přítomných cévním kalcifikacích. Látky ovlivňující resorpci fosfátů, např. sevalamer, ovlivňují též střevní produkty bakterií. Velká role může připadat dietě, kdy se změnou mikroflóry se může měnit i imunitní odpověď organismu (prebiotika, probiotika). Např. tzv. euro-americká dieta s malým zastoupením komplexu rostlinných polysacharidů bezprostředně ovlivní mikrobiom, ale také T-buňky zprostředkující autoimunitu. Nízkobílkovinná dieta s omezením sýrů bohatých na fosfát mění symbionty ve střevní flóře. Potrava bohatá na sójový protein s vysokým obsahem vlákniny moduluje mikrobiom ve střevě k produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem s prozánětlivým účinkem a potenciálem k ovlivnění rozvoje diabetu a aterosklerotických změn.

Propustnost střevní stěny může ovlivnit systémový zánět u nemocných s CKD a ESRD a podílet se na progresi onemocnění

Jak bylo prokázáno v řadě studií, závažné snížení renální funkce nevede pouze k metabolickým odchylkám, ale prozánětlivý stav je spojen se zvýšenou koncentrací CRP, pentraxinu-3 a dalších prozánětlivých cytokinů (TNFα, IL-6, leptin). Také aktivace monocytů/makrofágů vyvolaná bakteriálními lipopolysacharidy může být vysvětlením vysoké prozánětlivé aktivity v CKD/ESRD (krajní případ je gram-negativní sepsa z translokace gram-negativní střevní flóry). Překvapivě velmi významné je převodnění u nemocných s ESRD, které působí podobně jako městnavé srdeční selhání: je porušena bariéra umožňující translokaci bakterií, zvyšuje se množství endotoxinu a cytokinů a snižuje se odpověď na diuretickou terapii. Wang a spol. v nové publikaci prokázali v experimentální urémii u potkanů bakteriální translokaci ze střeva do mezenterických lymfatických uzlin, jater a sleziny, což bylo spojeno se zvýšenou koncentrací IL-6 a CRP. Hodnoty bakteriálních lipopolysacharidů (LPS) byly významně zvýšeny u pacientů v dialyzačním programu podobně jako u nemocných s jaterním selháním, zánětem střeva

či při dekompenzovaném srdečním selhání. Dle některých studií může být hodnota LPS významným nezávislým prediktorem mortality těchto nemocných. Indukovaný systémový zánět přispívá k akcelerované ateroskleróze, katabolismu a úbytku tělesné hmotnosti. Bakteriální produkty aktivují receptory řady různých buněk, jako např. vaskulárních endoteliálních buněk, dendritických buněk a makrofágů. Tím by mohl být vysvětlen vztah mezi translokací bakteriálních produktů u nemocných s CKD a aktivací četných imunitních procesů. Např. receptor pro LPS, toll-like receptor (TLR4), je mediátor aterosklerózy, jehož aktivace může akcelarovat vývoj aterosklerózy u nefrologických pacientů. Analogickým mechanismem TLR-zprostředkované intrarenální imunitní buňky vedou k progresi CKD. Lze tedy předpokládat, že čím vyšší je koncentrace cirkulujících bakteriálních produktů, tím větší je aktivace makrofágů a dalších imunitních buněk jak v ledvinné tkáni, tak v cévách, a dochází k další produkci prozánětlivých mediátorů a přechodu dosud latentně probíhajícího onemocnění do aktivní formy zánětlivé reakce s ostatními průvodními projevy. Navíc, bakterie tlustého střeva produkují uremické toxiny, např. α-fenylacetyl-L-glutamin, 5-hydroxyindol, indoxyl glukuronid, p-kresol sulfát a indoxylsulfát.

Lze tedy předpokládat, a potvrzují to experimentální studie u potkanů s podáním nepatogenní bakterie *Sporosarcina pasteurii*, že úprava mikrobiomu může zlepšit a zpomalit i progresi ledvinného onemocnění.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Složení střevní mikroflóry u nefrologických nemocných věnují nefrologové dosud menší pozornost. Je však zřejmé, že individuální složení bakteriomu může významně ovlivnit jak imunitní odpověď, tak progresi onemocnění. Navíc je úzce spojena s problematikou uremických toxinů, z nichž značná část ve střevě vzniká, či je zde dále metabolizována. Střevní mikroflóra rozhoduje o metabolizaci živin a tvorbě konečných produktů metabolismu. Největší pozornost z tohoto aspektu je nyní zaměřena na fermentační proces sacharidů v tenkém střevě. Zde konečné produkty zahrnují vodík, metan a krátké mastné kyseliny, jako jsou butyrát, propionát a acetát. Část z nich je dále využita k metabolizaci i v tlustém střevě. Degradace proteinů byla studována v součinnosti s přítomností proteinů v dietě. Probíhá v několika stupních, z nichž proteázy a peptidázy postupně rozvolňují struktury proteinů na peptidy a aminokyseliny. Aminokyseliny přítomné v tlustém střevě jsou využity samotnými bakteriemi k růstu, či jsou dále metabolizovány na mastné kyseliny s krátkým nebo dlouhým řetězcem a další metabolity, jako jsou potenciálně toxické látky amoniak, aminy, thiole, fenoly a indoly. Z tohoto aspektu jsou bakteriální druhy děleny na sacharolytické a proteolytické. Jejich vzájemné zastoupení je významně závislé na typu stravy a může se i u jednotlivce měnit v závislosti na poměru konečných CHO produktů k dusíku (sacharolytické vs. proteolytické fermentace).

Bakteriální metabolismus u nemocných s CKD a možnosti jeho ovlivnění

Kalantar-Zadeh ve své studii u dialyzovaných nemocných poprvé prokázal, že tito pacienti konzumují významně méně vlákniny ve srovnání s kontrolní skupinou, ačkoli nebyly rozdíly v příjmu proteinů. Vysvětlením byla restrikce v příjmu kaloria vedoucí k omezení příjmu ovoce a zeleniny.

Tzv. kolonický tranzitní čas je u nemocných s CKD významně prodloužen. Pacienti často trpí zácpou, která byla u hemodialy-

zovaných zjištěna více než v 60 %. Uplatňuje se zde více faktorů – nízký příjem tekutin, snížená pohybová aktivita, fosfátové vazače, dietní omezení (vláknina), diabetes mellitus, srdeční selhání, polycystické ledviny, malnutrice apod. Lepší je z tohoto aspektu situace u nemocných s CAPD. Přímá translokace bakterií ze střeva v důsledku obstrukce může být nižší, ale vzhledem k přítomnosti peritoneálního katétru a roztoku obsahujícího nutriety v peritoneální dutině je výskyt peritonitid s gram-negativní flórou značně vysoký. Průměrný kolonický tranzitní čas při HD činil 43 hodin, při CAPD 33 hodin a u zdravých kontrol 24 hodin.

Léčebná opatření mohou být rozdělena do dvou hlavních skupin: 1) úprava bakteriomu v tlustém střevě snižující tvorbu bakteriálních toxinů a 2) vyvážení konečných toxických produktů mikrobiální fermentace.

1) Modulační bakteriomu spočívá ve změně poměru mezi sacharolytickými a proteolytickými bakteriemi ve prospěch sacharolytických. Významnou roli zde sehrávají probiotika a prebiotika. Probiotika jsou definována jako živé bakteriální kultury, které po přijetí v úměrném množství upravují složení bakteriální flóry se snížením toxického účinku. Nejčastěji podávané obsahují *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Z hlediska účinku u nefrologických nemocných byl uváděn nižší výskyt infekcí močových cest a celkové zvýšení imunitní aktivity. Jasně důkazy v ovlivnění kardiovaskulárních komplikací, nádorů či mortality však dosud podány nebyly. Pojem prebiotika byl poprvé užít k definování obtížně stravitelných součástí potravy, které mohou selektivně stimulovat růst a aktivitu jednoho nebo limitovaného počtu bakterií v kolon, a tedy upravující složení bakteriomu ve prospěch hostitele. Přesně tato kritéria splňují bifidogenní nevstřebatelné oligosacharidy (např. inulin). V klinické praxi však většinou jde o polysacharidy typu vlákniny či nevstřebatelných škrobů. Většina těchto produktů je v ovoci a zelenině, které tak příznivě mění bakteriom a snižují zastoupení proteolytických fermentačních bakterií a jejich toxických produktů. Je zajímavé, že podobný účinek byl prokázán i u nízkobílkovinných diet, především selektivního typu s vysokým zastoupením vlákniny či sójového proteinu.

2) Adsorpce mikrobiálních metabolitů je spojena s podáním látek blokujících jejich resorpci. Z tohoto aspektu byl studován perorálně podávaný adsorbent AST-120 (Kremezin) obsahující sferické uhlíkové partikule velikosti 2–4 mm. Vzhledem k velmi poréznímu povrchu adsorbují velké množství různých toxických organických substancí ve střevě a jejich užití se připravuje pro klinickou praxi. Mnohem častěji užívaný sevelamer hydrochlorid (Renagel, Renvela) je nemetalický fosfátový vazač, který vedle fosfátů a lipidových partikul blokuje ve střevě i resorpci dalších látek, např. indolyl sulfátu či p-kresyl sulfátu. Podobné atributy byly prokázány i u ketoanalog esenciálních aminokyselin, které blokují resorpci fosfátu ve střevě a snižují spolu s nízkobílkovinnou dietou produkci bakteriálních toxinů.

Literatura

- Evenopoul P, Meijers BK, Bammens BR, et al. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl* 2009;S12–S19.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002;12:17–31.
- McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:133–141.
- Schulman G, Agarwal R, Acharya M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:565–577.
- Wang F, Zhang P, Juany H, et al. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci* 2012;57:2856–2862.

Nastane demise kalciových vazačů?

Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013. Doi: [org/10.1015/50140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1015/50140-6736(13)60897-1)

Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al: Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013. Doi: [org/10.1053/j.ajkd.2013.03.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.023)

První komentovanou prací je metaanalýza studií, které srovnávají kalciové a nekalciové vazače fosfátů v trávicím traktu z hlediska osudu, resp. prognózy pacientů s CKD (dialyzovaných i dosud nedialyzovaných). Výsledky jednotlivých studií jsou oslabeny buď malým počtem pacientů, nebo krátkou dobou sledování, a i předchozí metaanalýza studií zpracovaná v roce 2009 (Jamal, 2009) sice ukázala určitý trend ve smyslu prospěšnosti nekalciových vazačů (relativní riziko nekalciových vazačů 0,68, neboli o 32 % příznivější), avšak široký interval spolehlivosti (CI 0,41–1,11) vylučoval statistický rozdíl.

Od roku 2009 na toto téma přibýly další studie, které se autoři rozhodli zpracovat do nové metaanalýzy. Vědeckou sofistikovanou metodou (podle guidelines PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) bylo zpracováno několik set publikací. V nich bylo nalezeno osm, publikovaných mezi rokem 2009 a říjnem 2012, které vyhovovaly přísným kritériím. Pět studií bylo kontrolovaných a randomizovaných (z nich jedna zaslepená), dvě observační a jedna průřezová. Srovnávaly kalciové (acetát či karbonát, celkem 1 726 osob) a nekalciové (sevelamer či lantan, celkem 1 504 osob) vazače. Zpracování metaanalýzy nemělo žádnou firemní logistickou ani finanční podporu.

Subanalýza randomizovaných studií ukázala snížení celkové mortality o 22 % u pacientů léčených nekalciovými vazači (RR 0,78; CI 0,61–0,98), rozdíl je statisticky významný; subanalýza nerandomizovaných studií ukázala rovněž snížení, byť méně vyjádřené (RR 0,89). Celkově byla mortalita u nekalciových vazačů nižší o 13 % (RR 0,87), tento rozdíl dosáhl statistické významnosti.

Za silnou stránku lze považovat celkový počet hodnocených pacientů i dlouhou dobu kontrolovaného sledování (velká část déle než tři roky). Za určité negativum autoři považují to, že žádná z osmi analyzovaných prací nebyla cílena na specifickou kardiovaskulární mortalitu. Přitom právě kalciová pozitivní bilance, spojená s kalciovými přípravky, může akcentovat kalcifikační proces v cévní stěně, avšak stále váháme, zda jde či nejde o klinicky závažný jev, či jen o doprovodnou nevýznamnou charakteristiku.

Druhá komentovaná práce data metaanalýzy dále rozšiřuje, a to směrem, který dosud chyběl. Uvádí výsledky studie INDEPENDENT (Reduce cardiovascular calcification to reduce QT interval in dialysis), neboli přímo ve vztahu ke kardiovaskulárním komplikacím (což výše citovaná metaanalýza postrádala). Jde o otevřené prospektivní randomizované sledování hemodialyzovaných pacientů ve věku nad 18 let (maximum 75 let věku) v 18 italských hemodialyzačních centrech. Všichni byli v době zařazení do sledování dialyzováni méně než 120 dní (incidentní pacienti). Pacienti se závažnými změnami na EKG (závažné arytmie, prodloužení QT nad 440 ms) či kardiostimulátorem nebyli zařazeni, stejně jako pacienti s koronárním bypassem. Koronární kalcifikační skóre bylo hodnoceno centrálně, tj. jednotným způsobem. Centrálně byla organizována i randomizace do dvou větví studie – léčba kalciovými vazači (kalcium karbonát, n = 234) a léčba sevelamerem (n = 232). Téměř dvě třetiny pacientů byly sledovány nejméně 36 měsíců (průměrná doba sledování 28 měsíců), jde tedy o studii rozsáhlou a dlouhodobou.

Léčba všech přidružených komplikací byla vedena současnými zvyklostmi, cílové koncentrace PTH byly stanoveny mezi 150–300 pg/ml. Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí na arytmie, dalšími ukazateli byla celková kardiovaskulární a non-kardiovaskulární mortalita. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené sevelamerem měli vstupně vyšší fosfatémií, avšak v průběhu sledování již rozdíly v kontrole fosfatémie zaznamenány nebyly. Pouze jedna třetina pacientů neměla na počátku sledování detekovatelné koronární kalcifikace. Koronární kalcifikační skóre bylo na vstupu o něco vyšší u pacientů přiřazených do skupiny léčené kalcium karbonátem. Tyto skutečnosti pak byly zohledněny ve statistickém zpracování (adjustace). Jiné rozdíly mezi podskupinami zaznamenány nebyly.

Celkem bylo zaznamenáno 128 úmrtí. Z nich 29 bylo z důvodů arytmií či náhlé srdeční smrti. Zde se ukázal velký rozdíl mezi oběma typy vazačů. Jen dvě úmrtí byla ve skupině léčené sevelamerem, zatímco 27 úmrtí bylo ve skupině léčené kalcium karbonátem. To ukazuje desetinásobně vyšší riziko. Další 88 úmrtí bylo z jiných kardiovaskulárních příčin (tj. např. srdeční selhání či jiná kardiovaskulární komplikace, avšak nikoli náhlá smrt či maligní arytmie). I zde bylo zastoupení pacientů léčených kalcium karbonátem výrazně vyšší (9 úmrtí při léčbě sevelamerem oproti 79 úmrtí při léčbě kalcium karbonátem). Celkem 40 úmrtí bylo z jiných (nekardiovaskulárních) příčin, zde již mezi oběma skupinami nebyl rozdíl.

Analýzy přežívání ukázaly násobné (až desetinásobně vyšší) riziko pro úmrtí na kardiovaskulární komplikace pro pacienty léčené kalcium karbonátem, a to i po adjustaci na řadu možných modifikujících okolností (nejen vstupní fosfatémie; ale i průběh fosfatémie v čase, dále adjustace na věk, na zánět a na výskyt a závažnost koronárních kalcifikací při zahájení studie). V závěru autoři konstatují, že nálezy této velké a rozsáhlé (a to i délkou prospektivního sledování) studie přinášejí doklad o tom, že nekalciové vazače u (incidentních) dialyzovaných pacientů mohou být výhodnější ve srovnání s vazači s obsahem kalcia.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

Sofie Jamal a spol. publikovali v roce 2009 metaanalýzu studií srovnávajících mortalitu a morbiditu při léčbě kalciovými versus nekalciovými vazači fosfátů v trávicím traktu (Jamal, 2009). Tato metaanalýza nepřinesla jednoznačný průkaz superiority nových vazačů, i když jednotlivé studie byly buď pozitivní, či přinejmenším nikoli interiovní. Od roku 2009 však přibýly další poznatky, které autoři exaktně zpracovali do nové a aktuální metaanalýzy (Jamal, 2013). Bylo do ní zahrnuto celkem osm prací, publikovaných mezi rokem 2009 a říjnem 2012, věnujících se srovnání kalciových a nekalciových vazačů fosfátů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin či pacientů již dialyzovaných. Tato metaanalýza je zřejmě vstupní branou do hlasitého pojmenování toho, co v klinické praxi tušíme: vazače nejsou jen kontrolory fosfatémie, ale jejich volba ovlivňuje prognózu pacientů. Autoři v diskusi přímo navrhuje, že nekalciové vazače (sevelamer nebo lantan) mají být pro úpravu hyperfosfatémie léčbou první volby (first-line therapy).

Pro oblast fosfokalciového metabolismu jsou dosud v platnosti doporučení KDIGO z roku 2009 (www.kdigo.org). Tato guidelines doporučují nepodávat kalciové vazače v následujících situacích: pokud je trvalá či opakovaná hyperkalcémie, pokud jsou přítomny cévní či chlopenní kalcifikace či pokud je setrvale nízká koncentrace parathormonu v séru. Je zřejmé, že budou-li (resp.

až budou) doporučení KDIGO revidována, dočkáme se i revize tohoto opatrného textu.

Dialyzační eliminace fosfátů je velmi důležitá. Avšak sebeúčinnější mimotělní eliminace má jednu zásadní vadu: probíhá po časově velmi omezenou dobu. Dietní doporučení jsou také mimořádně důležitá, avšak jak víme, jsou v praxi realizovatelná jen parciálně. Vazače fosfátů jsou třetí důležitou složkou kontroly fosfatémie. V roce 2009 bylo publikováno, že přežívání HD pacientů je lepší, pokud užívají vazače (prospektivní studie s více než 10 000 incidentních hemodialyzovaných pacientů, sledovaných v prvním roce hemodialyzačního léčení; Isakova, 2009). Přitom nezáleželo na fosfatémii ani na typu vazače. Vazače jako takové jsou tedy pozitivní. Avšak – je mezi nimi rozdíl? Rozdílů je celá řada. Podstata však není v účinnosti (tu lze dosáhnout prakticky u všech typů vazačů, jsou-li správně užívány), ale v jiných aspektech. Rozdíl cenový zde pomineme, byť pravděpodobně stojí za tím, proč pro dokumentaci dalších rozdílů vyžadujeme tolik exaktních dat. Zmíníme jeden dobře doložený doprovodný jev, a sice progresi cévních kalcifikací. Ten již v roce 2002 popsal Chertow (studie Treat To Goal), a po něm i další: prakticky všechny studie na toto téma popsaly, že při užívání kalciových vazačů progreduje kalcifikace. Byť je spojitost mezi kalcifikacemi a prognózou doložena, doklad pro spojení mezi vazači a prognózou dosud nebyl dostatečně silný. Metaanalýza Jamalové je v tomto směru průlomová.

I když metaanalýza profesorky Sofie Jamal byla v prestižním časopise Lancet publikována zcela nedávno, přibýly v mezidobí další poznatky (Di Iorio, 2013). Ty jsou v plném souladu se závěry metaanalýzy a jsou natolik důležité, že přinášíme i základní informace a komentář k této nové prospektivní a randomizované studii.

Jde o první studii vůbec, která jako primární outcome sleduje, zda je mezi vazači rozdíl v definované konkrétní kardiovaskulární příčině úmrtí. Celkem bylo zaznamenáno 128 úmrtí. Výsledky ukazují, že sevelamer ve srovnání s kalciovými vazači (kalcium karbonátem) zlepšuje kardiovaskulární prognózu incidentních hemodialyzovaných pacientů. Při stanovení primárního cílového ukazatele vycházeli autoři ze svých dřívějších nálezů, že kalcifikace koronárních cév jsou spojeny s disperzí a prodloužením intervalu QT, což znamená vyšší arytmogenní riziko (Di Iorio, 2011).

V současné době máme k dispozici prognostická data nejen pro hemodialyzované pacienty, ale i pro predialýzu. Jednou z prací, které jsou nově přiřazeny do komplexní analýzy srovnání dvou principiálně zcela odlišných skupin vazačů fosfátů v trávicím traktu (kalciové a nekalciové), je studie u predialyzovaných pacientů z roku 2010 (Di Iorio, 2012), kdy bylo randomizováno celkem 212 osob (107 dále léčeno sevelamerem, 205 kalciovými přípravky) a sledováno prospektivně až 36 měsíců. Celková mortalita, nutnost zahájení dialyzačního léčení a kompozitní ukazatel byly výrazně příznivější při léčbě sevelamerem. De novo koronární kalcifikace se vyskytly u pěti pacientů léčených sevelamerem, avšak u 45 pacientů léčených kalcium karbonátem. Studie je významná mimo jiné i tím, že ukazuje na závažnost problematiky již v predialýze, včetně toho, že koronární kalcifikace je nutno řešit včas a že způsob korekce fosfatémie, resp. fosfátové zátěže je již v predialýze velmi důležitý.

Jaký je závěr metaanalýzy a doplňující nové práce na téma srovnání kalciových a nekalciových vazačů pro každodenní praxi? Považujeme ho za velmi zásadní a uvádíme ho v patofyziologické a časové posloupnosti.

Je doloženo, že hyperfosfatémie je riziková a prognosticky nepříznivá. Je třeba ji řešit a trvale zajistit co nejlepší kontrolu

fosfatémie. I když vazače fosfátů jsou zřejmě spojeny s lepším osudem (Isakova, 2009), je mezi jednotlivými vazači, resp. jejich charakteristikami rozdíl. Dosud se o tomto rozdílu hovořilo v rovně možných preferencí (KDIGO, 2009).

1) Zatímco kontrola fosfatémie je u jednotlivých typů vazačů víceméně srovnatelná, kalciové vazače podle velké většiny sledování zvyšují kalcifikační potenciál. Již v roce 2002 studie Treat to Goal doložila, že progresse koronárních kalcifikací je pomalejší při léčbě sevelamerem ve srovnání s kalciovými vazači (Chertow, 2002). Přitom kalcifikace cév nejsou jen popisnou diagnózou, ale jsou prognosticky nepříznivé. Mimo jiné vedou k ischemii orgánů včetně myokardu a podléjí se i na další patologii, zejména kardiovaskulární. Mají i arytmogenní potenciál (Di Iorio, 2011).

2) Dosud předložená „tvrdá“ data však nebyla natolik přesvědčivá, aby bylo možno konstatovat, že určitý typ vazačů je superiorní. Metaanalýza z roku 2009 nepřinesla jednoznačný závěr, a i proto bylo doporučení KDIGO v roce 2009 v zásadě opatrné. Nyní, v roce 2013, disponujeme silnými podklady pro změnu přístupu. Komentovaná nová metaanalýza (Jamal, 2013) ukazuje, že nekalciové vazače jsou pro pacienty příznivější. Editorial k metaanalýze Jamalové ve svém názvu dokonce hovoří o demisi kalciových vazačů (Lancet, 2013). Je nyní na nás, abychom se rozhodli pro správný postup.

Literatura

- Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello, et al. Coronary artery calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization deterioration in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:180–187.
- Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487–493.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
- Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388–396.
- Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, et al. The effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3168–3174.
- The demise of calcium-based phosphate binders (editorial). *Lancet* 2013. Doi.org/10.1016/S0140-6736(13)66165-4

Změny počtu leukocytů v dialyzátu jako prognostický faktor průběhu peritonitidy

Rong Xu, Yaan Chen, Suping Luo, et al. Clinical characteristics and outcomes of peritoneal dialysis-related peritonitis with different trends of change in effluent white cell count: a longitudinal study. *Perit Dial Int* 2013;33:436–444.

Přestože peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou (PD) probíhá většinou při správné léčbě nekomplikovaně, u určité podskupiny pacientů je k jejímu vyléčení nutno odstranit peritoneální katétr a u některých nemocných může být příčinou úmrtí. Proto je důležité zkoumat prognostické faktory selhání léčby, aby bylo možno identifikovat pacienty s vysokým rizikem neúspěchu léčby co nejdříve. Předchozí studie prokázaly, že počet leukocytů v dialyzátu třetí den peritonitidy nebo déletrvající zvýšení jejich počtu je významný rizikový faktor neúspěšného léčení peritonitidy (Chow, 2002; Krishnan, 2002). Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu (ISPD) doporučuje u pacientů, u nichž nedojde k úplnému vyčištění dialyzátu po pěti dnech vhodné antibiotické léčby, odstranění peritoneálního katétru.

Ve srovnání s absolutním počtem leukocytů v dialyzátu jsou trendy ve změnách počtu leukocytů v dialyzátu mnohem méně prozkoumány, přestože na tento fenomén bylo upozorněno již před

deseti lety. Koopmans a spol. tehdy ukázali, že pokud počet leukocytů v dialyzátu dosáhne svého maxima první den, má takováto peritonitida větší šanci na vyléčení, než pokud počet leukocytů v dialyzátu vrcholí až druhý den (Koopmans, 1996).

Autoři předkládané studie vycházeli z toho, že trend změny počtu leukocytů může být u různých epizod peritonitidy různý a může poskytovat prognostickou informaci ohledně průběhu peritonitidy, případných komplikací a selhání léčby.

Do studie byli zahrnuti všichni pacienti s PD a peritonitidou z pracoviště autorů mezi lety 2008 a 2011. Pacienti byli zavedeni na Tenckhoffův katétr a byli dialyzováni pomocí laktátového roztoku. Diagnóza peritonitidy byla definována jako přítomnost alespoň dvou z následujících příznaků: klinické příznaky zánětu pobřišnice, > 100 leukocytů/ml effluentu s alespoň 50 % neutrofilů a pozitivní kultivační nález. Byla též posuzována tíže peritonitidy podle intenzity bolesti ve škále 0–4 a přítomnost horečky ve škále 0–2. Pokud u pacienta chybělo být jen jedno vyšetření počtu leukocytů v roztoku v 1.–5. dnu peritonitidy, nebyl do studie zařazen. Podle trendu vývoje počtu leukocytů v roztoku byli pacienti rozděleni do skupiny A (leukocyty v effluentu postupně klesaly bez fluktuace), B (leukocyty klesaly po přechodném vzestupu), C (leukocyty nastoupaly po přechodném poklesu) a D (leukocyty v effluentu postupně narůstaly bez fluktuace).

Antibiotický protokol k léčení peritonitidy vycházel z doporučení ISPD z roku 2000 (Keane, 2000), byl ale modifikován a sestával z intraperitoneálního podání třetí generace cefalosporinu (konkrétní lék neuveden) + cefazolinu (oba přípravky 1 g jedenkrát denně). Jestliže peritonitida kompletně odezněla do pátého dne léčení, pokračovalo se v antibiotické léčbě ještě dva týdny, pokud byl původcem *Staphylococcus epidermidis*, a tři týdny, pokud byl původce jiný. Pacienti byli převedeni na HD a PD katetry byly dočasně odstraněny, pokud nebylo pozorováno žádné zlepšení po 7–14 dnech, opět s odvoláním na guidelines ISPD. Jestliže byly kultivačně prokázány kvasinky nebo mykobakterium, nebo byla diagnostikována tunelová infekce, byl katétr odstraňován okamžitě. Úspěšná léčba byla definována jako úplné vstřebání zánětu bez nutnosti odstraňovat peritoneální katétr. Selhání léčby bylo definováno jako úmrtí v důsledku peritonitidy (úmrtí v průběhu léčení peritonitidy nebo do dvou týdnů od peritonitidy) nebo nutnost převedení na hemodialýzu.

Z 258 pozorovaných epizod peritonitidy bylo nutno podle protokolu vyloučit 68 epizod, u nichž chybělo alespoň jedno a více stanovení leukocytů v effluentu v prvních pěti dnech léčení peritonitidy. Tyto neanalyzované epizody peritonitidy byly i častěji kultivačně negativní a byly spojeny s vyšší mortalitou (16,2 % vs. 8,4 %).

Podle trendu změn počtu leukocytů v effluentu spadalo do skupiny A (trvalý pokles) 110 epizod, do B (přechodný vzestup, pak trvalý pokles) 61 epizod, do C (vzestup po přechodném poklesu) 15 a do skupiny D (postupný vzestup) 4 epizody – skupina D nebyla pro malý počet do statistické analýzy zahrnuta. Spektrum patogenů se mezi skupinami A, B, C lišilo. Ve skupině A byly nejčastějším původcem gram-pozitivní bakterie. Skupina C měla největší výskyt selhání léčby (66,7 % vs. 11,8 % ve skupině A a 16,4 % ve skupině B; všechny hodnoty $p < 0,001$) a nejvyšší mortalitu (40 % vs. 5,5 % ve skupině A a 4,9 % ve skupině B; všechna $p < 0,001$). Ze skupiny C muselo na HD přejít nejvyšší procento pacientů (26,7 % vs. 6,4 %; $p = 0,03$). Mezi skupinami A a B se selhání léčby s transferem na HD ani mortalita signifikantně nelišily.

Závěrem: Předkládaná studie doložila, že různé trendy v počtu leukocytů v dialyzátu při peritonitidě ve sledovaném souboru nemocných již v průběhu prvních pěti dnů odrážejí různé spektrum

vyvolávajících agens a odlišnou prognózu peritonitidy asociované s PD. Zda je opodstatněné na základě trendu změny počtu leukocytů v effluentu měnit léčebnou/antibiotickou strategii, bude muset být řešeno v dalších studiích. Faktory, které limitují zobecnění závěrů této studie, budou rozvedeny v komentáři.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Prezentovaná studie přináší objektivní důkaz pro klinické pozorování a zkušenost: pokud při zavedené antibiotické léčbě peritonitidy nedochází k jednoznačnému a poměrně rychlému poklesu leukocytů v effluentu, je pacient ohrožen protrahovaným průběhem, komplikacemi i úmrtím. Podle očekávání probíhaly peritonitidy vyvolané gram-pozitivními mikroorganismy s menším vrcholovým počtem a rychlým poklesem leukocytů. Naopak, pokud počet leukocytů v dialyzátu v prvních pěti dnech neklesal, nebo dokonce stoupal, předpovídal tento náález selhání léčby peritonitidy – nutnost odstranění peritoneálního katétru, převedení na HD a případně i úmrtí. Nález této studie podporují tedy aktuální doporučení ISPD pro léčbu peritonitidy, která říkají, že pokud peritonitida neustoupí do pátého dne od zahájení adekvátní antibiotické léčby, je vhodné odstranit peritoneální katétr.

V prezentované studii byl katétr při neustupující peritonitidě odstraňován po 7–14 dnech. Je to příliš brzy, včas, nebo příliš pozdě?

Odstranění katétru je indikováno k prevenci morbidit a mortality a k udržení peritonea nepoškozeného zánětem pro další budoucí provádění peritoneální dialýzy. Primárním cílem řešení peritonitidy je vyléčení pacienta a udržení funkčního peritonea, nikoli udržení peritoneálního katétru. Protrahované snahy o vyléčení peritonitidy a udržení katétru vedou k dlouhému pobytu v nemocnici, poškození pobřišnice, zvýšenému riziku vzniku mykotické peritonitidy a v některých případech i k úmrtí. Z tohoto pohledu se zdá praxe odstraňování peritoneálního katétru po 7–14 dnech neustupující peritonitidy jako suboptimální. Je otázkou, zda a jak by se výsledky studie změnily, zejména s ohledem na mortalitu pozorovanou v této studii, kdyby autoři striktně dodržovali dnes již obecně přijaté pravidlo odstranění peritoneálního katétru při refrakterní peritonitidě po pěti dnech.

Guidelines ISPD také uvádějí, že úmrtí při peritonitidě (definováno shodně jako v prezentované studii jako úmrtí při probíhající peritonitidě nebo u pacienta hospitalizovaného pro peritonitidu nebo do dvou týdnů od epizody peritonitidy) by měla být velmi výjimečná situace (u méně než 4 % epizod peritonitidy). V této studii byla mortalita v důsledku peritonitidy vyšší, 8,4 %, což s praxí odloženého odstraňování peritoneálního katétru při refrakterní peritonitidě může jistě souviset.

Co se týče antibiotického protokolu, autoři užívali k empirické antibiotické léčbě kombinaci cefalosporinu 1. a 3. generace v intermitentním intraperitoneálním podání, což je kombinace, která se objevila v Guidelines ISPD z roku 2000, nikoli předtím (1993, 1996), ani později (2005, 2010). Protože ze studie nelze zjistit všechny potřebné informace, je možné pouze spekulovat, zda by jiná empirická antibiotická terapie mohla mít lepší účinek.

Ze studie vyplývá, že pro pacienta je nejbezpečnější, pokud zvolená antibiotická léčba peritonitidy rychle vede k trvalému a co nejrychlejšímu poklesu leukocytů v dialyzátu. Vyplývá z toho, že účinnost empirické antibiotické léčby lze tímto jednoduchým způsobem – kvantifikací leukocytů v dialyzátu – monitorovat.

Literatura

Chow KM, Szeto CC, Cheung KK, et al. Predictive value of dialysate cell counts in peritonitis complicating peritoneal dialysis. Clin J Am Soc Nephro 2006;1:768–773.
Keane FW, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 Update. Perit Dial Int 2000;20:396–411.
Koopmans JG, Boeschoten EW, Pannekoek MM, et al. Impaired initial cell reaction in CAPD-related peritonitis. Perit Dial Int 1996;(Suppl 1):S362–367.
Krishnan M, Thodis E, Ikononopoulos D, et al. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2002;22:573–581.
Li PKT, Szeto CH, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. Perit Dial Int 2010;30:393–423.

Metabolický syndrom u žijících dárců ledvin

Ohashi Y, Thomas G, Nurko S, Stephany B, Fatica R, Chiesa A, Rule AD, Srinivas T, Schold JD, Navaneethan SD, Poggio ED. Association of metabolic syndrome with kidney function and histology in living kidney donors. Am J Transplant 2013;13:2342–2351.

Transplantace ledviny od žijících dárců je nejlepší metodou léčby nezvratného selhání ledvin ve Spojených státech amerických a tento program se podílí na 34 % všech transplantací ledvin. Předchozí epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobý osud dárců je podobný běžné populaci. Je ale také známo, že u malého, avšak signifikantního počtu dárců se vyvine po darování chronické onemocnění ledvin (CKD), hypertenze nebo diabetes mellitus. Prevalence a rizikové faktory CKD před darováním ledviny a po něm nejsou jasné, ale jsou významné z pohledu preventivní péče o dárce ledvin.

Výběr vhodných dárců ledvin je dán jejich dobrým zdravotním stavem a absencí významných onemocnění. Existují ale četné drobné odchylky ukazující na preklinická stadia onemocnění, která tak mohou být zjevnými riziky. Současní dárce ledvin jsou většinou starší a mají vyšší BMI a četnější rizikové faktory chronických onemocnění ledvin než dřívější generace žijících dárců ledvin. Především je mezi dárce četnější metabolický syndrom, který je přitom ovlivnitelný změnou životního stylu. Každá komponenta metabolického syndromu je přitom považována za rizikový faktor vzniku chronických onemocnění ledvin. Vztah metabolického syndromu k funkci ledvin a k renální struktuře zůstává nejasný a rovněž není jasné, zda přítomnost metabolického syndromu před darováním ovlivňuje funkci solitární ledviny po nefrektomii. Cílem této studie bylo studovat prevalenci metabolického syndromu u žijících dárců ledvin a jejich vztah k renální funkci a histologii v době darování, dále zda metabolický syndrom před darováním ovlivňuje funkci solitární ledviny, a konečně jak změna hmotnosti po darování mění metabolický syndrom a jeho komponenty.

Studie se týkala 410 dárců, kteří v letech 2005–2012 darovali ledvinu, 178 dárců podstoupilo v roce 2012 podrobné monitorování metabolických rizik. Dárce ledvin byli sledováni v termínech 1, 6, 12 a 24 měsíců po darování. Dárce měli BMI < 35, krevní tlak < 140/85 mm Hg v ambulanci a v případě vyššího tlaku byla hypertenze vylučována 24hodinovým ambulantním měřením krevního tlaku, ve výjimečných případech byla akceptována kontrolovaná hypertenze jedním přípravkem. Glomerulární filtrace (GF) byla měřena izotopovou metodou. Hodnota BMI > 25 byla definována jako nadváha. Metabolický syndrom byl definován jako BMI > 25, systolický TK > 130 mm Hg nebo diastolický TK > 85 mm Hg, koncentrace triglyceridů > 1,69 mmol/l, HDL < 1,03 mmol/l u mužů nebo < 1,29 mmol/l u žen a glykémie nalačno > 5,5 mmol/l. Autoři sledovali i vliv hyperurikémie na metabolický syndrom, hyperurikémie byla definována jako > 416 μmol/l u mužů a > 356 μmol/l u žen.

Vzorek z ledviny (jehla 16–18 G) k histologickému vyšetření ledvin byl odebrán před reperfuzí. Použito bylo 296 biopsií, které byly reprezentativní k hodnocení. Chronické histologické změny byly definovány jako glomeruloskleróza > 5 %, jakákoli intersticiální fibróza a tubulární atrofie a jakákoli arterioskleróza.

Autoři zjistili, že metabolický syndrom byl přítomný u 50 (12,2 %) dárců, kteří byli starší než 46 let, a častěji to byli muži. Dárci s metabolickým syndromem měli vyšší sérovou koncentraci kreatininu a nižší eGF, zatímco byl pozorován jenom trend k nižší měřené GF. Autoři pozorovali také rozdíly v histologických nálezech, glomeruloskleróza byla častější u metabolického syndromu (31,6 % vs. 15,5 %), podobně byla častější intersticiální fibróza (15,8 % vs. 6,6 %; definice viz výše). Dvě nebo více histologických nálezů bylo přítomno u 29 % dárců s metabolickým syndromem, kdežto u dárců bez metabolického syndromu to bylo jenom v 9,3 % případů. V jednorozměrné analýze byl věk a metabolický syndrom spojen s chronickými histologickými změnami. Rovněž v mnohorozměrné analýze zůstal metabolický syndrom nezávisle asociován s chronickými histologickými změnami.

Po darování byla během prvního roku eGF nižší u dárců s metabolickým syndromem, při poslední kontrole ale rozdíly již nebyly velké. Měsíc po darování došlo k podobnému poklesu eGF v obou skupinách, nižší eGF ve skupině s metabolickým syndromem pozorovaná před darováním zůstala i po darování a navíc se zlepšila významně méně během prvních šesti měsíců po nefrektomii. Histologické změny neměly žádný vliv na GF během roku po nefrektomii, nicméně po 12 měsících byly rozdíly na hranici významnosti, dárci s histologickými změnami v biopsiích měli nižší GF a rovněž nižší procento zlepšení funkce. Po darování se vyvinul metabolický syndrom jen u 10 % dárců během dvouletého sledování, kdežto polovina dárců s metabolickým syndromem před nefrektomií po dvou letech komponenty metabolického syndromu ztratila.

Tato studie ukázala, že přítomnost metabolického syndromu u žijících dárců je spojena s glomerulosklerózou, intersticiální fibrózou a arteriosklerózou a že nefrektomie u těchto dárců může být asociována s horší renální funkcí v krátkodobém a střednědobém horizontu. Metabolické změny jsou i po darování ledviny ovlivnitelné změnou životního stylu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Při vyšetřování zdravotní způsobilosti dárců ledvin často narážíme na několik problémů, které darování buď přímo vylučují, anebo oddalují. Kromě nedostatečné renální funkce ($eGF < 1,33 \text{ ml/s}$) má hodně dárců nadváhu a hypertenzi. Současná Evropská doporučení hovoří o možnosti darovat ledvinu v případě kompenzované hypertenze léčené maximálně dvěma přípravky při vyloučení orgánových změn. Metabolický syndrom není v doporučeních nijak zmíněn, ale darování u osob s $BMI > 35$ se nedoporučuje (ERBP Guideline, 2013).

V komentované studii měli dárci s metabolickým syndromem nižší eGF. Často vidíme spíše opačný problém. Obézní dárci s metabolickým syndromem a hypertenzí mají častěji vyšší hodnoty měřené GF (nikoli odhadnuté jako v případě komentované studie),

což může být vysvětlováno hyperfiltrací. V případě absence albuminurie není o možnosti darovat ledvinu pochyb, jsou-li splněna další kritéria. V komentované studii byly použity velmi přísné parametry zařazení dárců do skupiny s metabolickým syndromem. Především parametr $BMI > 25$ byl velmi přísný a autoři jej použili místo obvodu pasu, jehož údaje neměli k dispozici. Ostatní definice odpovídaly mezinárodní klasifikaci (Grundy et al., 2005). Pokud bychom tyto parametry aplikovali na dárci z české populace, pravděpodobně bychom měli zastoupení dárců s metabolickým syndromem asi vyšší, než v současnosti máme.

Z naší zkušenosti dobře víme, že dárci s hypertenzí mají nižší GF jak v době darování, tak i po pěti letech, že u dárců s hypertenzí je potřeba častěji antihypertenziva přidávat a že se u dárců s přibývajícím dobou objevuje albuminurie. Jinými slovy, dárci s hypertenzí mají vyšší riziko vzniku chronického onemocnění ledvin, a proto bychom mladší hypertoniky neměli jako dárci akceptovat.

V případě metabolického syndromu je situace složitější. Mnoho našich dárců má nadváhu, vykazují nezdravý životní styl a mají mnoho škodlivých návyků. Při vyšetření se pak diagnostikuje zjevný metabolický syndrom. Výsledky práce Ohashiho a spol. z Clevelandu ukazují na to, že metabolický syndrom je rovněž spojen s histologickými změnami a rizikem rychlejšího poklesu eGF. To je velmi důležité pozorování, uvažíme-li, kolik podobných dárců sami máme. Protože jsou ale komponenty metabolického syndromu do velké míry ovlivnitelné, nelze tyto dárci z dárcovství vyloučit. Naopak je vhodné je edukovat o významu redukce hmotnosti, zvýšené fyzické aktivity a zdravé diety. Dárci ledvin jsou obecně velmi motivovaní a to je také důvodem, proč se podařilo u poloviny z nich komponenty metabolického syndromu odstranit.

Význam komentované práce spočívá především v patofyziologických aspektech metabolického syndromu. Neexistuje pochybitelně žádná kohorta nemocných s metabolickým syndromem, kde by byly prováděny renální biopsie a studovány strukturální změny. Metabolický syndrom byl spojen s přítomností chronických strukturálních změn. Z tohoto pohledu je práce unikátní a hodila by se daleko více do obecněji zaměřeného časopisu.

Vzhledem k rozvíjícímu se programu transplantací ledvin od žijících dárců budeme častěji přicházet do kontaktu s dárci s metabolickým syndromem. Výsledky této práce tak mohou ovlivnit i naši každodenní praxi. Vzhledem k histologickým změnám a horší schopnosti reparace eGF je nutno na tyto dárci pohlížet jako na osoby ve vyšším riziku vzniku chronického onemocnění ledvin. Proto doporučuji čtenářům si znovu přečíst definici metabolického syndromu uvedenou výše. Opravdu ji u našich pacientů používáme?

Literatura

The European Renal Best Practice (ERBP) Transplantation Guideline Development Group. ERBP guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:(Suppl 2):ii1–ii71.
Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.

Syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy

MUDr. Vladimír Hanzal

Klinika nefrologie, IKEM, Praha

Jedná se o 38letého pacienta. V roce 2011 mu bylo diagnostikováno asthma bronchiale a zahájena terapie. Odebraná anamnéza stran jiných onemocnění byla negativní. Od září 2012 prodělal opakované respirační infekty, byl dlouhodobě unavený. V listopadu 2012 se únava prohloubila, trpěl večerními subferiliemi, produktivním kašlem, nauseou, zvracel. Intermitentně, většinou během zvracení, se u pacienta zhoršoval přechodně zrak, proto byl vyšetřen oftalmologem s negativním nálezem. Pro bolesti v bedrech užil několik tablet diclofenaku. Během listopadu zhubl o 15 kg. V prosinci 2012 byl pro opětovný rozvoj respirační infekce vyšetřen praktickým lékařem, který zahájil empirickou terapii cefuroximem. Pro minimální účinek bylo antibiotikum změněno na clarithromycin, po němž ustoupila nausea. Kašel a subfebrilie přetrvávaly, navíc došlo k výsevu kožního exantému. Zároveň došlo u pacienta k přechodným migrujícím artralgiím, hlavně malých kloubů s omezením hybnosti, které spontánně odezněly. Pro přetrvávající obtíže provedl praktický lékař laboratorní vyšetření krve. Byla zjištěna stacionární mírná elevace CRP 26 mg/l a nově renální insuficience (sérová koncentrace kreatininu 307 $\mu\text{mol/l}$). Provedené ultrazvukové vyšetření vyloučilo postrenální příčinu, dle sonografie byly ledviny velikosti 12,5 cm s mírně nehomogenním parenchymem. V močovém sedimentu byla zjištěna malá erytrocyturie (18/ μl) a leukocyturie (95/ μl), kultivačně byla moč negativní. Dále byla zachycena proteinurie 1,5 g/den. Imunologické vyšetření (ANCA, anti-dsDNA) bylo negativní, složky komplementu C3 a C4 bez poklesu. Krevní obraz byl bez leukocytózy, s hraničně zvýšeným počtem eosinofilů ($0,64 \times 10^9/\text{l}$). Rentgenový snímek plic byl zcela bez patologického nálezu. Oční vyšetření prokázalo subakutní iridocyklitidu levého oka. Vzhledem k výše uvedeným nálezům byla provedena renální biopsie. Bylo zastiženo pět glomerulů normální velikosti, bez srpků a sklerotizací. Nálezu dominovala difúzní, převážně kulatobuněčná zánětlivá celulóza v intersticiu s nápadnou tubulitidou a příměsí eosinofilů. Granulomy zastiženy nebyly. Část tubulů byla dilatována a intersticiu bylo edematózní. Imunofluorescence byla negativní. Nález byl uzavřen jako akutní difúzní intersticiální nefritida. V rámci diferenciální diagnostiky bylo pátráno i po infekční etiologii, která byla včetně hantavirů vyloučena. Stav byl uzavřen jako syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy (syndrom TINU). U pacienta byla zahájena léčba pulsy methylprednisolonu do celkové dávky 1,25 g a poté byl pacient převeden na perorální kortikosteroidy (prednison v dávce 30 mg/den). Dávky prednisonu byly postupně redukovány, po měsíci byl prednison vysazen. Při ambulantním sledování docházelo k postupnému zlepšování renálních funkcí. Měsíc po stanovení diagnózy byla sérová koncentrace kreatininu 88 $\mu\text{mol/l}$, močový sediment bez leukocyturie a erytrocyturie. Při zatím posledním vyšetření v srpnu 2013 byl pacient bez obtíží, sérová koncentrace kreatininu byla 105 $\mu\text{mol/l}$, GF dle MDRD 1,12 ml/s, močový nález byl bez erytrocyturie, přetrvává malá proteinurie 0,3 g/den.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie, IKEM, Praha

Akutní tubulointersticiální nefritida (ATIN) je druhým nejčastějším důvodem akutního poškození ledvin (AKI). Poškození ledvin je charakterizováno intersticiálním zánětem, edémem a tubulitidou. Prevalence ATIN v posledních letech stoupá, odhaduje se na 15–27 % případů AKI (Bombardieri, 2013). Vzestup incidence je kromě častěji prováděných biopsií ledvin způsoben zejména nárůstem spotřeby antibiotik (ATB) a nesteroidních antirevmatik (NSA), nejčastějších etiologických faktorů ATIN.

Akutní tubulointersticiální nefritida se může vyvinout po expozici určitým léčivům či toxinům, v rámci systémové nebo lokální bakteriální či virové infekce, jako důsledek imunologického onemocnění nebo jako idiopatická léze bez zjevné příčiny onemocnění. Množství léčiv schopných vyvolat ATIN je velmi široké, nejčastějšími medikamenty jsou ATB, hlavně peniciliny a jejich analogy, cefalosporiny, makrolidy, sulfonamidy, dále NSA, inhibitory protonové pumpy, allopurinol. Léky indukovaná ATIN je hypersenzitivní reakcí. Tento typ imunitně alergických lézí není závislý na dávce a typicky se znovu objevuje po opětovné expozici té samé či strukturálně podobné látce. Typická je tzv. free perioda mezi užitím léku a klinickou manifestací ATIN. Pohybuje se v závislosti na typu medikace mezi pěti dny až pěti týdny. Akutní tubulointersticiální nefritida indukovaná NSA se vyvíjí, na rozdíl od ATIN indukované jinými látkami, po dlouhodobé expozici této medikaci (2 týdny až 18 měsíců).

Klinický obraz ATIN závisí na etiologii a tíži renální dysfunkce. Proteinurie bývá většinou malá, nedosahuje nefrotického stupně. V močovém sedimentu je přítomna leukocyturie, často sterilní, mikroskopická (někdy makroskopická) hematurie a leukocytární válce, eosinofilurie. Mohou být přítomny poruchy tubulárních funkcí. S pokročilostí renální insuficience se rozdíl mezi projevy tubulárního a glomerulárního poškození stírá. Přestože přesnou diagnózu ozřejmí pouze renální biopsie, diagnóza tubulointersticiální nefritidy bývá většinou stanovena na základě anamnestických, klinických a laboratorních dat. Pacienti s podezřením na tubulointersticiální poškození bývají biopsiováni pouze v případě diagnostických rozpaků.

Výskyt ATIN je pozorován ve všech věkových skupinách, nicméně u starších pacientů následkem ATIN dochází častěji k rozvoji akutního renálního selhání. ATIN může být doprovázena nespecifickými příznaky (horečka, exantém, artralgie) v rámci systémové manifestace hypersenzitivní reakce. Makulopapulózní erytematózní exantém se v těchto případech objevuje na trupu a horních končetinách. Léky indukovaná ATIN může být provázena arteriální hypertenzí a otoky. V některých případech může dominovat bolest v bedrech (způsobená distenzí ledvinového pouzdra) s makroskopickou hematurií (Baker, 2004).

Ani přes nespecifickou symptomatologii předcházející vývoj renální insuficience, anamnestický údaj užití NSA a makrolidového ATB s následným vývojem kožního exantému u zmíněného pacienta jsme nenašli jednoznačné vysvětlení pro stanovení diagnózy léky indukované akutní tubulointersticiální nefritidy. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována rychle progredující glomerulonefritida či ATIN v rámci systémového onemocnění. Vzhledem k údaji epizod zhoršení zraku s následným obnovením visu bylo pro suspekci na syndrom TINU zopakováno oční vy-

šetření, provedené ve spádové nemocnici s negativním nálezem, které prokázalo nález přední uveitidy.

Přibližně u 20–30 % biopticky verifikovaných případů akutní intersticiální nefritidy nelze detekovat vyvolávající faktor. U většiny těchto idiopatických ATIN, často se manifestujících neoligurickým renálním selháním, nejsou přítomny systémové známky hypersenzitivity. Část zjevně idiopatických onemocnění je pravděpodobně součástí syndromu TINU. Syndrom TINU je v současnosti popsán asi u 130 pacientů. Střední věk při manifestaci onemocnění je 15 let, ale jsou známy i případy manifestace u dospělých a starších lidí, 70 % postižených jsou ženy. Onemocnění se projevuje rozmanitými systémovými příznaky – febriliemi, nevolnostmi, malátností, exantémem, artralgiemi, hmotnostním úbytkem. Přední uveitida může ATIN předcházet, prezentovat se současně, nebo následovat rozvoj ATIN. Klinicky se manifestuje poruchou visu a bolestí očí. Patogeneze syndromu TINU není známa, nicméně vzhledem k příležitostným pozitivním sérologickým nálezům (cANCA, ANA, revmatoidní faktor) lze usuzovat na autoimunitní podstatu onemocnění. Byla zjištěna vazba na HLA antigeny (Ulinsky, 2012). Akutní intersticiální nefritida v rámci syndromu TINU je reverzibilní, s dobrou odpovědí na krátkodobou terapii kortikosteroidy. U několika pacientů je zaznamenán přechod do chronického onemocnění ledvin. Častou komplikací je relabující uveitida.

V terapii ATIN je základním léčebným opatřením eliminace vyvolávajících faktorů a následně symptomatická léčba. U pacientů s lehkým poškozením renální funkce dochází po odstranění

vyvolávajících látek během několika dní k její reparaci bez jakékoli další terapeutické intervence. Neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie potvrzující lepší prognózu pacientů léčených steroidy, nicméně vzhledem k řadě menších či větších studií popisovaných v literatuře demonstrujících přínos kortikoterapie s rychlým navozením zlepšení až úplné reparace renální funkce, je řadí mezi terapeutické alternativy léčby ATIN (Raza, 2012). I u našeho pacienta se nám kortikoterapií podařilo navodit reparaci renální funkce.

Akutní tubulointersticiální nefritida patří mezi běžné příčiny akutního renálního selhání. Na tuto diagnózu je nutno pomyslet zvláště v případech, kdy nelze selhání ledvin jednoznačně vysvětlit akutní tubulární nekrózou. Klinická symptomatologie často nebývá přítomna, nebo je nespecifická. Pro stanovení diagnózy je indikováno provedení renální biopsie. Prognóza ATIN je dobrá, nicméně zvláště u starších pacientů, nelze reparaci renální funkce jednoznačně odhadnout. Přes neexistující důkaz bývá léčba kortikosteroidy spojena s rychlejší a kompletnější reparací renální funkce.

Literatura

Baker RJ, Pusey CHD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8–11.

Bomback AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:16–18.

Raza MN, Hadid M, Keen CE, et al. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology* 2012;8:748–753.

Ulinsky T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1051–1057.



3. česko-rakouské symposium o nefrologii

13.–14. prosince 2013 v hotelu K+K v Praze

Symposium je určeno pro nefrology, postgraduální studenty a výzkumníky se zájmem o novinky ve výzkumu patogeneze a terapii onemocnění ledvin. Odborný program je rozdělen do čtyř bloků: Molekulární nefrologie, Dialýza, Chronické onemocnění ledvin, Ateroskleróza a transplantace. Po každém bloku přednášek bude následovat podrobná a široká vědecká diskuse.

Podrobný program symposia a registrační formulář najdete na webové stránce: <http://czechaustrianmeeting.org/>