

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 1 Číslo 1

Březen 2003

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Doc. MUDr. Sylva Sulková, DrSc.,

Interní oddělení Strahov

1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,

1. interní klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

MMN – Mezinárodní medicínské
nakladatelství s.r.o. díky vzdělávacímu
grantu firmy Roche.

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

Copyright © 2003

MMN – Mezinárodní medicínské
nakladatelství s.r.o. Praha.

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

Registrováno pod č. MK ČR E14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- **Zpomalení progresse chronické renální nedostatečnosti:
přínos z hlediska pacienta i ekonomiky 3**
- **Různé typy poškození ledvin u pacientů s diabetem 2. typu 4**
- **Prospektivní kontrolovaná studie léčby progresivní
IgA nefropatie prednisonem a cytostatiky 5**
- **Včasné zahájení dialyzačního programu neprodlužuje
život pacientů se selháním ledvin 7**
- **Analýza preskripce léků u dialyzovaných pacientů 9**
- **Sevelamer zmírňuje u hemodialyzovaných pacientů progresi
kalcifikace v aortě a koronárních tepnách 10**
- **Čas čekání, nebo čas ztracený? Jak definovat dobu čekání
na transplantaci ledviny? 12**
- **Vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných
po transplantaci ledviny léčených imunosupresivní
trojkombinací s mykofenolát mofetilem 14**
- **Infekce polyomavirem BK po transplantaci ledviny 15**



Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost ČLS JEP



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

Současná zahraniční medicínská periodika přinášejí každý týden velké množství prací z nejrůznějších oborů nefrologie. Od článků řešících otázky patofyziologie ledvinných onemocnění na genové úrovni až po kasuistiky zajímavých klinických pozorování. Jen velmi málo klinických či experimentálních nefrologů je schopno celou šíři této subspecializace přechyt, natož kriticky posoudit. Praktičtí nefrologové jsou v ještě obtížnější situaci. Často jsou odkázáni na informace producentů, které jsou pochopitelně marketingově orientované, a neodrážejí tudíž všechny aspekty problému. Mnoho publikací je sice zabaleno do „vědeckého obalu“, poznání biologických zákonitostí však dále neodhalují. V mnoha pracích porovnávané skupiny nejsou srovnatelné, statistické hodnocení je neadekvátní, závěry nejsou podloženy dosaženými výsledky. To je hlavní slabinou převážné většiny domácích periodik. Možná neskromným cílem našeho přehledu prací publikovaných v renomovaných časopisech je vybírat ty zásadní, kriticky je komentovat, uvádět je do širšího kontextu, poukazovat na jejich skutečnou hodnotu, kriticky posuzovat jejich metodologii a interpretaci výsledků. Cílem je tedy zprostředkovat zásadní sdělení nejširší nefrologické veřejnosti.

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Zpomalení progresy chronické renální insuficience: přínos z hlediska pacienta i ekonomiky

Trivedi H, Pang MMH, Campbell A, et al. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patient's perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002;39: 721–729.

Náklady na léčbu terminálního selhání ledvin celosvětově neustále rostou. Odhaduje se, že v USA vzrostou celkové náklady na léčbu terminálního selhání ledvin z 16,7 mld USD v roce 1998 na 39,4 mld USD v roce 2010. Růst nákladů souvisí především s narůstající incidencí (ve stejném období předpokládaný nárůst z 86 800 na 172 700 pacientů při ročním nárůstu incidence 5,7 %) a prevalencí (předpokládaný nárůst z 326 200 na 661 300 pacientů při ročním nárůstu prevalence 5,9 %).

Autoři vyvinuli matematický model, který umožňuje (na základě dat ze systému US Renal Data System) odhadnout ekonomický dopad zpomalení progresy chronické renální insuficience o 10, 20 a 30 %. Průměrná rychlost poklesu glomerulární filtrace byla odhadnuta jako průměr ze 16 studií z 80. let (pacienti neléčení inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu) na 7,56 ml/min/rok. Zpomalení rychlosti progresy chronické renální insuficience o 30 % u pacienta se vstupní glomerulární filtrací 60 ml/min/rok znamená v tomto případě oddálení zahájení dialyzační léčby o 2,9 roku, v případě zpomalení rychlosti progresy chronické renální insuficience o 10 % by byla dialyzační léčba oddálena o 0,98 roku. Současně autoři hodnotili, jak důležité je zpomalení progresy chronické renální insuficience z pohledu pacienta pomocí dotazníku, který zjišťoval ochotu pacientů absolvovat více lékařských kontrol, brát více léků a držet dietu s omezením bílkovin, pokud by tyto postupy vedly k oddálení dialyzační léčby o několik týdnů, několik měsíců nebo o více než rok.

Autoři na základě svého modelu vypočetli, že kdyby se od začátku roku 2000 zpomalila u všech pacientů s glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min (1 ml/s) rychlost progresy chronické renální insuficience o 10 %, kumulativní úspory přímých nákladů na zdravotní péči by do roku 2010 dosáhly 18,6 mld. USD, při zpomalení rychlosti progresy o 20 % by to bylo 39,0 mld USD a při zpomalení o 30 % by úspory činily 60,6 mld USD. Pokud by se pokles glomerulární filtrace zpomalil o 10, resp. 20, resp. 30 % jen u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s), odhadované kumulativní úspory přímých nákladů na zdravotní péči do 2010 by činily 9,0 mld USD, resp. 20,0 mld USD, resp. 33,4 mld USD.

Odpovědi na otázky dotazníku získané od 113 pacientů s chronickou renální insuficiencí ukázaly, že 79 % dotázaných pokládá již oddálení dialyzační léčby o několik týdnů (odpovídající 10% redukci rychlosti progresy chronické renální insuficience) za významné. Autoři uzavírají, že již pouhé 10% zpomalení progresy chronické renál-

ní insuficience by mělo výrazný efekt na snížení přímých nákladů na zdravotní péči a že postupy potřebné k dosažení tohoto cíle by většina pacientů akceptovala.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Práce Trivediho a spol. se zabývá dvěma velmi důležitými problémy: 1) vlivem zpomalení progresy chronické renální insuficience na snížení enormních nákladů na léčbu terminálního selhání ledvin a 2) ochotou pacientů akceptovat opatření, která by mohla ke zpomalení progresy chronické renální insuficience vést.

V současné době existuje řada studií u pacientů s diabetickou nefropatií i nediabetickými nefropatiemi, které ukazují, že optimální kontrola krevního tlaku a léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu II výrazně zpomaluje progresi chronické renální insuficience. Vliv této léčby je výraznější u pacientů s větší proteinurií a chronickou renální insuficiencí středního stupně (glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min). Např. v Lewisově studii u diabetiků 1. typu (1993) s diabetickou nefropatií zpomalila léčba captoprilem rychlost progresy chronické renální insuficience o 48 %, a u pacientů s koncentrací kreatininu v séru vyšší než 133 mmol/l snížil captopril rychlost progresy dokonce o 68 %. U pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu snížila léčba irbesartanem riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 33 % a riziko vývoje terminálního selhání ledvin o 23 % (Lewis et al, 2001), léčba losartanem snížila u podobného souboru diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 25 % a riziko vývoje terminálního selhání ledvin o 28 % (Brenner et al, 2001). U pacientů s převážně nediabetickými nefropatiemi zpomalila léčba benazeprilem rychlost progresy chronické renální insuficience o 53 %, nejvýraznější efekt byl pozorován u nemocných s glomerulární filtrací 45–60 ml/min, kde benazepril zpomalil rychlost progresy chronické renální insuficience dokonce o 71 % (Maschio et al, 1996). V jiné velké studii (The GISEN Group, 1997) zpomalil ramipril rychlost progresy chronické renální insuficience u pacientů s nediabetickými nefropatiemi a proteinurií vyšší než 3 g/24 hodin o 40 %.

Je tedy zřejmé, že pouze léčba inhibitory ACE či antagonisty angiotenzinu II je schopna snížit rychlost progresy chronické renální insuficience (resp. riziko zdvojnásobení sérového kreatininu či vývoje terminálního selhání ledvin) u proteinurických pacientů (proteinurie vyšší než 1 g/24 h) a glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min (1 ml/s) v průměru o 20–50 %. Již dnes tedy máme v rukou prostředky k výraznému zpomalení progresy chronické renální insuficience. V komentované práci zvažované zpomalení progresy chronické renální insuficience o 10 až 30 % je proto možno rozhodně považovat za reálné. Jiné prostředky (dosažení optimální kontroly krevního tlaku, nízkoproteinová dieta, hypolipidemická léčba) nejsou

dostatečně využívány buď z důvodů malého zájmu lékařů, nízké motivace pacientů nebo nedostatečných dokladů o jejich účinnosti (chybění rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií), i když jejich příznivý účinek na progresi a kardiovaskulární mortalitu lze předpokládat (hypolipidemia).

Otázkou samozřejmě je, do jaké míry lze uvedený matematický model použít pro české poměry. Roční nárůst incidence a prevalence může být jistě o něco nižší, použitelná data z české dialyzační statistiky nejsou k dispozici, nárůst počtu dialyzovaných pacientů byl v minulých letech výrazně ovlivňován různými faktory (zvyšující se věk a zastoupení diabetiků, vysoká mortalita dialyzovaných pacientů, změny v počtu transplantovaných na milion obyvatel, změny ve způsobech úbrady zdravotní péče). Rovněž kalkulace přímých nákladů na dialyzační léčbu by byla jistě v našich poměrech odlišná. Více než absolutní úspory nás asi budou zajímat relativní úspory z očekávaných nákladů, které činí v roce 2010 při 30% zpomalení rychlosti progresu chronické renální insuficience již od poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min cca 20 % celkových přímých nákladů. Srovnáme-li roční náklady na léčbu pacienta s chronickou renální insuficiencí inhibitory ACE či antagonisty angiotenzinu II (i s další antihypertenzní léčbou maximálně 10–20 tisíc Kč) s 20% úsporou ročních nákladů na léčbu dialyzovaného pacienta (úspora cca 200 000 Kč), vidíme, že i v českých poměrech je pravděpodobně jakákoli renoprotektivní léčba vysoce cost-effective. I když je jasné, že mechanické převádění amerických dat do českých poměrů není možné, bylo by jistě velmi užitečné a kromě pacientů i v zájmu zdravotních pojišťoven, kdyby podobná kalkulace byla provedena i pro české poměry.

Literatura

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.

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.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.

The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.

Různé typy poškození ledvin u pacientů s diabetem 2. typu

Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.

Výskyt různých typů renálních změn není u pacientů s diabetem 2. typu dobře definován. Diskrepance mezi různými literárními údaji mohou být způsobeny et-

nickými a geografickými rozdíly. Velký vliv také mohou hrát rozdíly v indikacích k renální biopsii v různých nefrologických centrech. V citované práci autoři zpracovali bioptické nálezy u 393 pacientů s diabetem 2. typu, kteří podstoupili renální biopsii ve skupině center v severozápadní Itálii s rozdílnými (více a méně restriktivními) indikacemi renální biopsie. Uvedená studie zahrnuje největší dosud referovaný počet bioptovaných pacientů s diabetem 2. typu. Bioptickou politiku označují autoři jako restriktivní, jestliže je u diabetika 2. typu indikována renální biopsie pouze je-li podezření na jiné než diabetické onemocnění, tedy u nemocných s hematurií, nefrotickým syndromem, proteinurií vyšší než 2 g/24 hodin u nemocných bez diabetické retinopatie, rychle progredující renální insuficiencí a renální insuficiencí nejasné etiologie. V centru s nerestriktivní bioptickou politikou byla renální biopsie indikována u všech nemocných s proteinurií vyšší než 0,5 g/24 hodin, event. v kombinaci s hematurií či renální insuficiencí. V tomto centru nebyla u diabetika s proteinurií indikována renální biopsie pouze při dlouhém trvání diabetu a jiných zjevných známkách diabetické mikroangiopatie a makroangiopatie.

Na základě nálezů ve světelné a elektronové mikroskopii a imunofluorescenčního vyšetření bylo možno nálezy rozdělit do tří základních skupin: 1) přítomnost diabetické glomerulosklerózy, 2) převažující vaskulární (arteriolosklerotické) a ischemické změny, 3a) jiné glomerulonefritidy při současném nálezů diabetické glomerulosklerózy, 3b) jiné glomerulonefritidy bez diabetické glomerulosklerózy. Zatímco přítomnost vaskulárních změn (15 % vs. 16 %) nezávisela na bioptické politice daného centra, zastoupení první a třetí skupiny bylo bioptickou politikou výrazně ovlivněno. Diabetická glomeruloskleróza jako jediná změna v renální biopsii byla zastoupena ve 29 % v centrech s restriktivní bioptickou politikou a 51 % v centrech s nerestriktivní bioptickou politikou, naproti tomu glomerulonefritida byla prokázána v 57 % biopsií v centrech s restriktivní a jen ve 33 % v centrech s nerestriktivní bioptickou politikou. V centrech s restriktivní bioptickou politikou byl více zastoupen typ 3b (78 %), zatímco v centrech s nerestriktivní bioptickou politikou typ 3b (67 %). Mezi jednotlivými biopticky definovanými skupinami nebyly významné rozdíly ve věku, délce trvání diabetu, sérovém kreatininu, proteinurii a arteriálním tlaku, významné rozdíly v klinických parametrech nebyly pozorovány ani mezi jednotlivými centry. Ze 156 pacientů první skupiny mělo 21 pacientů nodulární glomerulosklerózu, 53 difúzní a 82 smíšenou nodulární i difúzní glomerulosklerózu. Ve skupině dvě převažovaly těžké ischemické změny postihující glomeruly s výraznou arteriosklerózou a arteriolosklerózou a chronickými tubulointersticiálními změnami. Typické diabetické změny nebyly přítomny. Ve skupině 3 (celkem 177 pacientů) mělo 68 pacientů glomerulonefritidu superponovanou na diabetickou glomerulosklerózu, zatímco u 109 pacientů byla prokázána glomerulonefritida bez známek diabetické glomerulosklerózy. Z glomerulo-

nefritid byly nejčastěji zastoupeny membranózní nefropatie (41 pacientů), IgA nefropatie (36 pacientů), postinfekční glomerulonefritida (37 pacientů), minimální změny a/nebo fokálně segmentální glomeruloskleróza, srpkovitá nefritida (17 pacientů) a kryoglobulinemická glomerulonefritida (12 pacientů).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Je velmi obtížné rozhodnout, jaká je u diabetu 2. typu reálná frekvence jiných nefropatií (zejména vaskulárních lézí a glomerulonefritid) než diabetické nefropatie. Odhady se na základě různých, většinou malých studií pohybují mezi 12–81 %. Vedle geografických a etnických faktorů (velmi vysoká frekvence glomerulonefritidy u diabetiků byla popsána v Indii), evropské studie z Dánska a Finska zaznamenaly u biotovaných diabetiků 2. typu glomerulonefritidu v 9, resp. 18 %. Velké rozdíly ale existují i mezi etnicky homogenními populacemi z jedné oblasti, které jsou dle pozorování komentované práce pravděpodobně způsobeny zejména rozdíly v biotické politice (indikacích k renální biopsii). Pravděpodobnost nediabetického renálního onemocnění v renální biopsii u diabetika závisí na močovém nálezu a renální funkci. Zatímco u diabetiků s malou až střední proteinurií a normální renální funkcí je pravděpodobnost nediabetické nefropatie cca 10%, u pacientů s nefrotickým syndromem a renálním selháním může být nediabetické renální onemocnění přítomno až u poloviny nemocných. Je zřejmé, že restriktivní biotická politika nadhodnocuje výskyt nediabetických renálních lézí u diabetiků a výrazně ovlivňuje epidemiologické hodnocení výskytu různých typů glomerulopatií u diabetiků. Reálnou představu o frekvenci nediabetického renálního onemocnění u diabetiků by nám mohla poskytnout pouze prospektivní studie, ve které by byla renální biopsie prováděna u všech diabetiků s definovaným močovým nálezem. Taková studie ale pravděpodobně nebude nikdy provedena. Autoři komentované práce se domnívají, že vzhledem k omezeným možnostem predikovat nález v renální biopsii na základě močového nálezu by měly být renální biopsie prováděny co nejméně restriktivně. Souvisí to i se zlepšujícími se možnostmi ovlivnit vývoj různých typů glomerulonefritid (např. srpkovité nefritidy nebo membranózní nefropatie). Zatímco pacienti s diabetickou glomerulosklerózou a chronickými glomerulopatiemi mohou výrazně profitovat z léčby inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II, může být tato léčba u pacientů s převažujícími cévními změnami spojena s renální hypoperfuzí a zhoršením renální funkce.

Je nutné znovu varovat před paušální diagnózou diabetické nefropatie u každého patologického močového nálezu nebo každého onemocnění ledvin u diabetika. V praxi musíme počítat zejména s častějším výskytem ischemické nefropatie na podkladě aterosklerotické stenózy renálních tepen u diabetiků 2. typu než u nediabeti-

ků. Pacienti s aterosklerotickou stenózou renální tepny nemusejí být hypertenzní, příznačný je ale jen malý močový nález (proteinurie obvykle do 2 g/24 h) a mírná až střední chronická renální insuficience (sérový kreatinin nejčastěji 150–200 mmol/l). U těchto nemocných jsou indikovány neinvazivní funkční (dynamická scintigrafie, dopplerovská sonografie) a morfologické (magnetická rezonanční angiografie a spirální CT) vyšetřovací metody, event. invazivní vyšetření s případnou angioplastikou. Na glomerulonefritidu je nutno myslet zejména u nemocných s náhle vzniklým nefrotickým syndromem (membranózní nefropatie) nebo rychle progredující renální insuficiencí (srpkovitá glomerulonefritida). Při event. indikaci renální biopsie by nemělo být zapomínáno na autory komentované studie pozorovanou možnost superpozice glomerulonefritidy u nemocných s histologicky potvrzenou diabetickou glomerulosklerózou.

Literatura

Wirta O, Helin H, Mustonen J, et al. Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects. *Nephron* 2000;84:236–242.

Prospektivní kontrolovaná studie léčby progresivní IgA nefropatie prednisonem a cytostatiky

Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142–148.

Autoři randomizovali v jednom centru 38 pacientů s bioticky prokázanou IgA nefropatií k dlouhodobé léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem a azathioprinem nebo k pouhému sledování. Do studie byli zařazeni jen pacienti se sníženou a klesající renální funkcí (sérový kreatinin vyšší než 130 mmol/l, vzestup sérového kreatininu v posledním roce před vstupem do studie alespoň 15%) a s předpokládaným rizikem vývoje terminálního selhání ledvin do pěti let při nezměněné rychlosti progresu chronické renální insuficience. Naopak ze studie byli vyřazeni pacienti s velmi nepříznivou prognózou (sérovým kreatininem vyšším než 250 mmol/l a globální sklerózou více než 50 % glomerulů). Do studie bylo v průběhu pěti let zařazeno celkem 38 pacientů (34 mužů a 4 ženy) ve věku 18–54 let s bioticky prokázanou IgA nefropatií a s krevním tlakem nižším než 160/90 mm Hg posledních 12 měsíců před vstupem do studie. Léčba inhibitory ACE byla povolena, ale nebylo dovoleno v průběhu studie měnit dávku inhibitoru ACE. Pacienti byli randomizováni do kontrolní skupiny (neléčené imunosupresí) a do skupiny léčené, která dostávala vstupně 40 mg prednisolonu s postupnou redukcí na 10 mg v průběhu dvou let a cyklofosfamid v dávce 1,5 mg/kg/den první tři měsíce s následným přechodem na léčbu azathioprinem v dávce 1,5 mg/kg/den do konce druhého roku léčby (event. se souhlasem pacienta až do kon-

ce sledování, všichni léčení pacienti souhlasili s pokračováním léčby po skončení 2. roku léčby). Doba sledování byla 2–6 let. Mezi pacienty randomizovanými k imunosupresivní léčbě a kontrolami nebyly rozdíly v úrovni krevního tlaku ani ve vstupním histologickém nálezu v renální biopsii.

Renální prognóza byla u pacientů léčených kombinovanou imunosupresí významně lepší než u kontrol. Dvouleté, tříleté, čtyřleté a pětileté přežití bez nutnosti zahájit dialyzační léčení bylo u pacientů léčených kombinovanou imunosupresí 82, 82, 72 a 72 %, naproti tomu u kontrol jen 68, 47, 26 a 6 %. Vliv imunosupresivní terapie na renální prognózu léčených pacientů byl zřejmý a statisticky významný již po dvou letech a stále se zvětšoval. Rychlost progresse chronické renální insuficience se v léčené skupině ve srovnání s rychlostí progresse před léčbou výrazně zpomalila (z $5,19 \pm 0,66$ na $1,07 \pm 0,47$ ml/min/rok), zatímco v kontrolní skupině se rychlost progresse nezměnila ($4,85 \pm 0,67$ vs. $5,12 \pm 0,81$ ml/min/rok). Všichni pacienti v kontrolní skupině s výjimkou jediného vyvinuli během pěti let (dle původního předpokladu) terminální selhání ledvin. U léčených pacientů byla odpověď velmi rozdílná. U třech pacientů, kteří vyvinuli terminální selhání ledvin, léčba neovlivnila podstatně rychlost progresse chronické renální insuficience, zatímco u ostatních pacientů se renální funkce prakticky stabilizovala. Léčba rovněž významně snížila proteinurii (z $3,3 \pm 0,7$ na $1,82 \pm 0,56$, resp. $0,8 \pm 0,3$ g/24 hodin po roce, resp. po čtyřech letech), zatímco v kontrolní skupině se proteinurie podstatně nezměnila ($4,2 \pm 1,8$, resp. $4,43 \pm 0,51$, resp. $4,17 \pm 2,8$ po roce, resp. po třech letech). Pacienti s nejvýraznější mesangiální proliferací a rozšířením mesangia měli nejrychlejší progresi renální insuficience. Žádný morfologický parametr ani reziduální renální funkce nepredikovaly odpověď na imunosupresivní léčbu. Přínos léčby výrazně převážil nad výskytem nežádoucích účinků. Imunosupresivní léčbu předčasně ukončili tři pacienti, z roho u dvou bylo ukončení v souvislosti s léčbou, u jednoho byl důvodem útlum kostní dřeně při léčbě azathioprinem, u druhého sekundární diabetes mellitus při léčbě kortikosteroidy. Jeden z léčených pacientů s pracovním rizikem vyvinul plicní tuberkulózu, která byla úspěšně vyléčena.

V selektované skupině pacientů s progresivní IgA nefropatií tedy imunosupresivní léčba významně ovlivnila riziko progresse do terminálního selhání ledvin a byla relativně dobře tolerována.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

IgA nefropatie je ve vyspělých zemích nejčastější glomerulopatií. Krátkodobá renální prognóza neselektovaných pacientů s IgA nefropatií je relativně dobrá, ale do 20 let vyvine terminální selhání ledvin v průměru 30 % pacientů a zhruba u poloviny pacientů klesne glomerulární filtrace o více než 50 %. Pomalá progresse onemocnění a výrazná heterogenita studované populace nemocných

(bez stratifikace pacientů dle rizika progresivního vývoje onemocnění) je důvodem absence kvalitních prospektivních terapeutických studií. Příznivý efekt léčby rybím olejem (Donadio et al, 1994) nebyl potvrzen jinými studiemi. Výrazně nehomogenní byl i soubor 86 nemocných s proteinurií 1 až 3,5 g/den v randomizované kontrolované studii sledující vliv krátkodobého podávání kortikosteroidů na prognózu IgA nefropatie (Pozzi et al, 1999). Značná část nemocných jak ve větvi léčené kortikosteroidy, tak v kontrolní skupině měla dlouhodobě stabilní funkci a k významnému poklesu renální funkce došlo na konci pětiletého sledování jen u 9 nemocných ve větvi léčené kortikosteroidy a u 14 nemocných v kontrolní skupině. Je přitom zřejmé, že jak kortikosteroidy, tak zejména ještě agresivnější imunosupresivní léčbou by měli být léčeni jen pacienti s nepříznivou prognózou. Indikaci k imunosupresivní léčbě a interpretaci jejích výsledků dále komplikuje významný vliv hypertenze na vývoj onemocnění.

Komentovaná prospektivní studie má velmi dobrý design, jejím hlavním nedostatkem je nízký počet sledovaných pacientů. Důležité je základní východisko, které neplatí jen pro IgA nefropatii, ale i pro jiné glomerulopatie, např. membranózní nefropatii. Vzhledem k velké prognostické heterogenitě pacientů se stejnou diagnózou, je třeba k imunosupresivní léčbě indikovat zejména pacienty s nepříznivými prognostickými faktory a progresivním vývojem onemocnění. Léčba má jen malý efekt a výrazné nežádoucí účinky u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí. Rozdíly mezi pacienty léčenými kombinovanou imunosupresí a kontrolami byly v komentované studii výrazné, některé otázky ale zůstávají otevřené. Nelze např. posoudit přínos léčby cyklofosfamidem a azathioprinem ve srovnání s léčbou samotnými kortikosteroidy. Mnohaletá imunosupresivní léčba může mít závažné riziko dlouhodobých nežádoucích účinků (osteoporóza, útlum kostní dřeně, sekundární malignity) a její nezbytnost by měla být ověřena prospektivní klinickou studií srovnávající trvalou léčbu s léčbou intermitentní (opětne zavedení imunosuprese při definovaném vzestupu sérového kreatininu, či vzestupu proteinurie). Vzhledem k nutnosti definovat relativně malou podskupinu nemocných s IgA nefropatií, kteří mohou z imunosupresivní léčby profitovat, musela by být každá randomizovaná kontrolovaná prospektivní studie dostatečného rozsahu multicentrická a pravděpodobně mezinárodní (i když v rámci jedné etnické skupiny).

Doklady pro přínos imunosupresivní léčby byly donedávna u pacientů s IgA nefropatií velmi nedostatečné. Komentovaná studie i nedávná italská studie (Pozzi et al, 1999) s léčbou proteinurických pacientů (1–3,5 g/24 h) s IgA nefropatií s normální nebo jen lebcí sníženou renální funkcí (sérový kreatinin nižší než 133 umol/l) ukazují, že pacienti s nepříznivými prognostickými faktory a progresivním průběhem IgA nefropatie mohou ze správně vedené imunosupresivní terapie profitovat.

Literatura

Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:883–887.

Včasné zahájení dialyzačního programu neprodlužuje život pacientů se selháním ledvin

Traynor JP, Simpson K, Ceddes CG, Deighan ChJ, Fox J. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125–2132.

Východiskem pro koncipování studie Traynora a spolupracovníků jsou zprávy o příznivém prognostickém významu „včasného“ zařazení pacientů s chronickým selháním ledvin do dialyzačního programu.

Na jejich základě se v současnosti všeobecně akceptuje, že „pozdní“ zařazení do dialyzačního programu znamená horší prognózu, resp. kratší dobu života. Proto je stále více a více kladen důraz na „včasné“ zahájení dialyzačního léčení, resp. náhrady funkce ledvin.

Traynor však ve své práci upozorňuje, že výchozím časovým bodem v dosud publikovaných sděleních o délce přežívání dialyzovaných pacientů je zahájení dialyzačního programu neboli okamžik, ve kterém stav pacientů není navzájem srovnatelný (funkce ledvin jednotlivých pacientů je rozdílná).

Metodický problém, vztahující se k volbě okamžiku, od kdy sledování zahájit, je označován jako „lag time bias“. Termín „lag time“ je interval mezi počátkem sledování a objevením se cílového efektu. Není-li při zahájení sledování stav pacientů srovnatelný, nemůže být doba, za kterou se efekt objeví, považována za objektivní výsledek sledování.

Ve své studii si autoři položili otázku, zda je odlišná doba přežívání pacientů zařazených „včas“ a „pozdě“ za situace, kdy se za počátek sledování nebere zahájení dialyzačního léčení, ale okamžik, kdy pacient měl určitou funkci ledvin. Za takovouto výchozí hodnotu renální funkce autoři zvolili $C_{kr} = 20$ ml/min (= 0,33 ml/s).

V registru pacientů Royal Infirmary v Glasgowě bylo zaznamenáno 2 095 pacientů s dokumentovanou clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta (C_{kr}) nižší než 0,33 ml/s. Z nich bylo 933 zařazeno do dialyzačního léčení, avšak u některých nebylo možno dokumentovat dobu, kdy hodnota jejich C_{kr} byla oněch 0,33 ml/s, tyto pacienti byli z další analýzy vyřazeni. Dále byli vyřazeni pacienti, kteří byli sledováni nefrologem méně než tři měsíce či byli transplantováni ještě před zahájením dialyzačního léčení.

Vlastní soubor tedy představovalo 235 osob. Hodnota mediánu clearance kreatininu při zahájení dialyzačního léčení byla 0,138 ml/s (8,3 ml/min). Pacienti s touto či vyšší hodnotou byli označeni jako „včas“ zařazení („early start group“, $n = 119$, medián $C_{kr} = 0,17$ ml/s). Ti, kteří měli clearance kreatininu nižší než 0,138 ml/s, byli označeni jako „pozdě“ zařazení („late start group“, $n = 116$, medián $C_{kr} = 0,11$ ml/s). Obě skupiny byly porovnávány v řadě ukazatelů, zejména v prognóze a ve faktorech, které ji ovlivnily.

Protože ve skupině „včas“ zařazených bylo podstatně více diabetiků ($n = 39$ oproti $n = 12$), byly skupiny porovnány rovněž poté, co byli diabetici vyřazeni. V tomto případě byl medián clearance kreatininu celého souboru při zahájení dialyzačního léčení 0,133 ml/s (0,8 ml/min), ve skupině „včas“ zařazených 0,16, ve skupině „pozdě“ zařazených 0,10 ml/s.

Statistické srovnání přežívání obou podskupin po vyřazení diabetiků bylo provedeno Kaplan-Mayerovou analýzou, relativní riziko jednotlivých faktorů pro mortalitu bylo analyzováno mnohorozměrovou analýzou s použitím Coxova modelu.

Při zahájení dialyzačního léčení se skupiny „včas“ a „pozdě“ zařazených (po vyloučení diabetiků) nelišily v žádném ze sledovaných laboratorních parametrů, s výjimkou hemoglobinu (95 g/l u „včas“ zařazených oproti 86 g/l u „pozdě“ zařazených, $p < 0,001$). Dále se lišily ve věku a v tělesné hmotnosti („včas“ zařazení byli mladší a vážili více).

Přežívání pacientů bylo vztaženo nejen ke dni zahájení dialyzačního léčení (tj. tak, jak je obvyklé v dosavadních studiích), ale samostatně též k datu, kdy měl daný pacient dokumentovanou hodnotu clearance kreatininu 0,33 ml/s (tj. s respektováním „lag time“).

Kumulativní přežívání pacientů počítané od okamžiku zahájení dialyzačního programu bylo po 10 letech ve skupině včas zařazených pacientů vyšší, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,24$). Výsledky jsou v práci bohužel znázorněny v tomto případě jen graficky, nikoli konkrétním číselným údajem, proto nelze přesně uvést čísla (odhad z grafu je desetileté přežití 50 % u „včas“ zařazených oproti 75 % u pozdě zařazených).

Pokud bylo kumulativní přežívání analyzováno ode dne, kdy daný pacient měl hodnotu clearance kreatininu 0,33 ml/s, byl časový průběh křivek desetiletého přežívání v obou skupinách prakticky identický ($p = 0,71$).

Pro přežívání pacientů byly rozhodující tyto faktory (s negativním vlivem): mužské pohlaví, centrální žilní katétr jako přístup pro dialýzu při zahájení dialyzačního léčení, střední hodnota krevního tlaku a zejména přidružená nemocnost (tzv. Wrightův/Khanův index komorbidit) a věk. Nižší hodnota clearance kreatininu při zahájení dialyzačního léčení neměla naprosto žádný negativní prognostický význam!

Práce vlastně ukazuje na zásadní význam zvolené metodologie pro hodnocení a interpretaci nálezů. Pokud posuzujeme délku života pacientů se selháním ledvin od okamžiku zařazení do dialyzačního programu, získáme zcela jiné výsledky, než když sledujeme délku života pacientů od okamžiku daného určitou hodnotou jejich funkce ledvin.

Autoři v diskusi konstatují, že jejich výsledky neznamenají, že by všichni pacienti měli být zařazováni „později“. Jejich analýza však nijak nepodporuje včasné zahájení dialyzačního programu z hlediska prognózy, což má velký význam nejen medicínský, ale též psychosociální a ekonomický.

Odpověď na otázku, kdy zahájit dialyzační léčení, je stále široce diskutována.

Dokud byl chronický dialyzační program jen omezeně dostupný a dialyzační technika nedokonalá, byly tendence k oddalování zařazení obvyklé a pochopitelné. Postupně se však v ekonomicky rozvinutých zemích stalo dialyzační léčení běžnou klinickou léčebnou metodou a přístupy k indikaci se měnily, stejně jako cíl léčby (nikoli záchrana života sama o sobě, ale dosažení co nejvyšší kvality léčby).

V roce 1997 byly publikovány velmi významné dokumenty sledující zvýšení kvality péče o pacienty v dialyzačním programu. Byly výsledkem aktivity DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative), kterou iniciovala americká Nadace pro onemocnění ledvin (National Kidney Foundation). Jedním z nich jsou doporučení, kdy zahájit dialyzační léčení. Doporučení uvádějí, že dialyzační léčení je vhodné zahájit, je-li index Kt/V nižší než 2 a/nebo je-li nízký spontánní příjem proteinů v dietě. Co bylo podkladem pro toto doporučení?

Vysoká mortalita dialyzovaných pacientů byla předmětem mnoha analýz. Jednou z klíčových byla studie CANUSA, která ukázala podstatně lepší přežívání a kvalitu života těch pacientů (léčených peritoneální dialýzou), jejichž Kt/V bylo vyšší než 2,0. Odtud byl jen krůček k dedukci, že přinejmenším stejná hodnota Kt/V je potřeba též pro období „predialyzační“. Ve skutečnosti však byla hodnota Kt/V pacientů vstupujících do dialyzačního programu podstatně nižší (i méně než 1,0). To znamená, že stav, který u pacienta léčeného dialýzou považujeme za poddialyzovanost (resp. nedostatečnou náhradu funkce ledvin), ponecháváme a před vstupem do dialyzačního programu tolerujeme! Následoval požadavek, aby dialyzační léčení bylo zahájeno při hodnotě reziduální úrovně funkce ledvin shodné s hodnotou Kt/V = 2. Hodnota Kt/V = 2 odpovídá přibližně clearance endogenního kreatininu 9–13 ml/s (0,15–0,22 ml/s), neboli doporučení DOQI upřednostňuje včasné zahájení náhrady funkce ledvin.

Dalším opěrným bodem byl poznatek, že malnutrice při vstupu do dialyzačního léčení je prognosticky nepříznivá. Proto pokud omezujeme příjem bílkovin v dietě, nesmí to být za cenu rozvoje poruchy výživy. Avšak pacienti, u nichž klesá funkce ledvin, spontánně snižují příjem proteinů v dietě. Přesáhne-li toto spontánní snížení hranici, kdy by se již malnutrice mohla rozvinout (tj. 0,7–0,8 g proteinů na 1 kg tělesné hmotnosti a den), je indikováno dialyzační léčení, které upraví vnitřní prostředí a obnoví chuť k jídlu.

Prezentovaná práce Traynora a spol. je tedy silně kontroverzní! Autorům však zajistila prioritu v objektivním metodickém přístupu (žádná z dosud publikovaných prací nezabrnula v potaz právě možnost „lag time bias“!). Tak například pacient, který sice žije v dialyzačním programu krátce, mohl předtím žít se svou zbytkovou funkcí

ledvin řadu let, než byl do dialyzačního programu „pozdě“ zařazen. Pokud by byl zařazen „včas“, byla by zkrácena doba, kdy žil ještě bez dialyzačního léčení. Byl či nebyl by tento čas vyvážen „delším“ přežíváním v dialyzačním programu? Podle analýzy Traynora by vyvážen nebyl.

Podívejme se ještě, co značí „včasné“ a „pozdní“ zařazení do dialyzačního programu. Traynor považuje za pozdní hodnotu clearance kreatininu 0,11 ml/s a méně. Pro porovnání – v roce 1999 byla v Evropě průměrná hodnota C_{kr} při zahájení dialyzačního léčení 0,14 ml/s a v USA 0,18 ml/s (studie DOPPS), ve stejném roce však Obrador publikoval, že 23 % pacientů v USA zahajuje dialyzační léčení při C_{kr} nižší než 0,9 ml/s.

Hodnota 0,11 ml/s je podle zkušenosti stále vyšší než u pacientů, přicházejících v urémii (tzv. „pacienti z ulice“). Tito pacienti představují u nás (ale i v mnoha dalších zemích) přibližně jednu čtvrtinu až jednu třetinu všech osob zařazovaných do dialyzačního programu, tedy nezanedbatelnou část. Clearance 0,11 ml/s je tedy z pohledu „pacientů z ulice“ stále ještě dostatečná, řadící se spíše k „včasnému“ zařazení. V každém případě zařazení při této hodnotě dle práce Traynora nezkracuje délku života jako takovou.

K obdobnému závěru dochází ještě jedna práce, publikovaná v roce 2002 holandskými autory, opírající se o celonárodní holandský registr dialyzovaných pacientů (NECOSAD). Autoři uzavírají, že dát „evidence-based“ doporučení pro včasné zařazení do dialyzačního programu je velmi obtížné. Tato práce byla však záhy podrobená poměrně tvrdé kritice Lameira a spol. ze sousední Belgie. Kritici připouštějí, že autoři zohlednili „lag time“, avšak vytýkají jim, že nepracovali s individuálními hodnotami zbytkové funkce ledvin, ale použili aproximaci z epidemiologických studií. V tomto ohledu je práce Traynora metodicky „čistá“. Je sice otázkou, zda počet pacientů ve studii Traynora je reprezentativní, avšak autoři sami uzavírají, že jejich výsledky je nutno potvrdit v dalších studiích.

Odpověď na otázku, kdy zahájit dialyzační léčení, uveďl v roce 2000 význačný francouzský nefrolog Claude Jacobs v závěru své rozvahy „At which stage of renal failure should dialysis be started?“. „I přes dokonalé technické možnosti toto rozhodování zůstává v rukou klinické medicíny, která stále je a bude vyváženou kombinací vědy a umění“.

Literatura

- Jacobs C. At which stage of renal failure should dialysis be started? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:305–307.
- Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, et al. Evaluation of DOQI guidelines: early start of dialysis is not associated with Berger health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2002;39:108–115.
- Lameire N, Van Biesen WV, Vanholder R. Initiation of dialysis is the problem solved by NECOSAD? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1550–1552.
- National Kidney Foundation dialysis Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 2):S1–S136.
- Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the US end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999;56:2227–2235.

Analýza preskripce léků u dialyzovaných pacientů

Tozawa M, Iseki K, Iseki Cb, Osbiro S, Higashibesato Y, Yamazato M, Tomiyama N, Tana T, Takishita S. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1819–1824.

Práce japonských autorů si klade za úkol odpovědět na tři otázky: jaká je vlastně preskripce léků u dialyzovaných pacientů, zda existuje souvislost mezi počtem předepsaných léků a mortalitou a které faktory ovlivňují počet předepsaných léků dialyzovaným pacientům.

Studie je koncipována jako multicentrická (7 japonských center, celkem 850 dialyzovaných osob, 489 mužů, 361 žen). K určitému datu byl proveden kvalifikovaný a detailní soupis veškeré ordinované medikace. Souběžně byla sledována řada klinických a laboratorních ukazatelů včetně věku, délky dialyzačního léčení, výskytu hypertenze, přítomnosti diabetu, sérových koncentrací albuminu, kreatininu a hodnoty BMI.

Analýza preskripce léků sledovala počet předepsaných léků a jejich zařazení do některé z 10 kategorií (preparáty korigující poruchu fosfokalciového metabolismu, antihypertenziva, erytropoetin, preparáty železa, antiulcerózní léky, antikoagulanca/antiagregancia, sedativa, laxativa, koronární vazodilatancia a léčiva ovlivňující hladinu lipidů). Pozornost byla též věnována duplicitám v preskripci (tj. současné předepsání například nifedipinu a amlodipinu). Dotazníkovou metodou byla sledována též „compliance“ pacienta.

V počtu předepsaných léků byla zjištěna velká variabilita (rozsah 0–20). Průměrný počet byl 7,2. Pacienti byli rozděleni do dvou podskupin – podle toho, zda užívali 7 či méně léků ($n = 470$) či 8 a více léků ($n = 380$). Pacienti, kteří užívali více preskripčních léků, byli starší a bylo mezi nimi významně více diabetiků.

Faktory související s mortalitou byly věk, pohlaví (muži), koncentrace kreatininu v séru, a zejména počet předepsaných léků. Mortalita ve skupině pacientů, jimž bylo předepsáno více léků, byla významně vyšší i po korekci na ostatní sledované ukazatele (relativní riziko 2,58). Příznivý vliv na prognózu měla preskripce erytropoetinu, negativní naopak koronární vazodilatancia. Ostatní kategorie léků neměly na prognózu vliv.

Nejčastěji předepsanou skupinou léků byly preparáty používané k léčbě renální osteopatie (v průměru 88 % pacientů), následovala antihypertenziva (71 %) a erytropoetin (60 %). Mezi centry byla v preskripci jednotlivých kategorií velká variabilita (nejmenší se týkala skupiny renální osteopatie, nejvyšší preparátů železa).

Práce je doplněna tabulkou s přehledem dosud publikovaných studií. Většina jich pochází z USA, žádná není z Evropy. Obvyklý průměr předepsaných léků se pohybuje mezi 8–10. Autoři v závěru upozorňují, že preskripce mnoha léků může sice odrážet skutečnost, že pacient má řadu přidružených komplikací, avšak současně je zde rizi-

ko komplikací spojených s polypragmazií, včetně vyššího rizika úmrtí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, CSc.

Náhrada funkce ledvin dialýzou postihuje pouze vylučovací funkci ledvin, a to jen částečně a intermitentně. Endokrinní funkce ledvin nahrazena není vůbec. Pacienti s chronickým selháním ledvin léčení v pravidelném dialyzačním programu proto mají řadu metabolických abnormalit a komplikací, postihujících nejrůznější orgány a systémy (renální osteopatie, anémie, hypertenze, malnutrice, polyneuropatie). Komplexní přístup k prevenci a terapii těchto stavů vyžaduje často medikaci. Navíc je nutno léčit i ty choroby, které pacient má a které nemusejí s onemocněním ledvin souviset (ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus). Některé léky jsou podávány preventivně s cílem umožnit dialyzační léčení (antigregační terapie pro udržení funkce cévní spojky).

Se stoupajícím počtem předepsaných léků však obecně stoupá pravděpodobnost nežádoucích účinků, lékových interakcí a v neposlední řadě vyvstává otázka nespoupravy pacienta (neužívání předepsaných léků).

Japonští autoři na reprezentativním vzorku 850 nemocných ze sedmi dialyzačních center ukázali podle očekávání, že preskripce u dialyzovaných je bohatá. Současně však zjistili velkou variabilitu mezi centry. Lišili se tolik pacienti jednotlivých pracovišť? Či se odrážel různý přístup nefrologů těchto středisek?

Překvapivá je velmi vysoká preskripce antihypertenziv. Nejsou však obsaženy údaje o potřebné ultrafiltraci a jejím reálném dosažení, a proto nelze hodnotit, zda a nakolik by bylo možné tento počet snížit při změně dialyzační strategie.

Dalším neočekávaným výsledkem je velmi nízká preskripce léků korigujících hladiny lipidů, a to na všech pracovištích. Též preskripce antiagregancií je relativně nízká. Přitom antiulcerózní terapie je poměrně častá. Jaké je vysvětlení? Vyskytuje se gastroduodenální vředová choroba u pacientů v dialyzačním programu v Japonsku tak často? Či je lék podáván profylakticky z obavy před jejím vznikem a případnými komplikacemi?

Erytropoetin dostává „jen“ 60 % pacientů. Je to dáno omezenými zdroji? Jaká je cílová hodnota pro parametry krevního obrazu? Práce uvádí příznivou souvislost s prognózou pacientů, přitom hodnota hematokritu léčených pacientů zdaleka nedosahovala požadovaných cílových hodnot dle evropských či amerických směrnic. Je to proto, že dávky erytropoetinu nejsou dostatečné? Či je neadekvátní suplementace železa (některá střediska dle výsledků práce vůbec nepoužívají preparáty Fe)? Nebo je pro japonská dialyzační střediska hodnota hematokritu 0,30 považována za cílovou a přijatelnou?

Sedativa jsou stejně tak častá jako antiagregační terapie, tj. jejich preskripce není ojedinělá. Práce však neuvádí, zda v této skupině nejsou zahrnuta též antidepresiva.

Velmi častá jsou laxativa. U nás je tak často nepředepisujeme. Nemůže se však stát, že by u nás jejich používání bylo též časté, a my pouze o tom nevěděli (volná dostupnost těchto preparátů bez lékařského předpisu). Nabízí se též úvaha, zda častá preskripce laxativ není cenou za důslednou terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (poruchy vyprazdňování při užívání kalciových vazačů fosfátů v zažívacím traktu). V kategorii léků předepisovaných ke korekci poruchy fosfokalciového metabolismu však nelze rozlišit zastoupení jednotlivých preparátů, jmenovitě podíl vazačů fosfátů ve srovnání s metabolity či analogy vitamínu D. Skutečnou frekvenci (kalciových) vazačů fosfátů tedy nelze určit.

Velmi zarážející je vysoká duplicita v preskripci. Každý pátý pacient měl ordinovány léky duplicitně ze stejné terapeutické skupiny, což v našich podmínkách nutně považujeme za medicínsky nesprávné. Ve skupině s vysokým počtem předepsaných preparátů (8 a více) to bylo dokonce u 40 % pacientů a právě tento faktor (spolu s diabetem) se rozhodujícím způsobem podílel na velkém počtu předepsaných léků. Autoři se přímému komentáři vyhýbají, jen uvádějí, že se to týká hlavně laxativ a sedativ (zde by to bylo i pochopitelné), ale též blokátorů kalciových kanálů (!!).

Diabetici užívali více léků, avšak ze studie nevyplývá, o jaké léky se jednalo (antidiabetika jako kategorie nejsou uvedena).

Spolupráce pacientů nebyla vždy dokonalá. Několik procent pacientů dokonce přiznalo, že léky často neužívá. Tato okolnost je obecně známá nejen u dialyzovaných pacientů, ale málo nad ní přemýšlíme při zvažování terapie. Práce znovu upozorňuje, že léky nestačí jen předepsat.

Vysoká mortalita pacientů užívajících více léků může být dána vyšší nemocností těchto pacientů, avšak autoři tento faktor ve statistické analýze vzali v úvahu. Vystává však otázka, jaký byl dopad skutečnosti, že v této skupině byla tak vysoká duplicita preskripce.

Komentář obsahuje řadu otázek, na které nelze jednoznačně odpovědět, protože obdobných studií je velmi málo. Vlastní zkušenosti nemáme, obdobná studie u nás zcela chybí. Nepochybně by bylo velmi zajímavé, kdyby byla provedena.

Literatura

Possidente CJ, Bailie GR, Hood VL, et al. Disruption in drug therapy in long-term dialysis patients who require hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1961–1964.

Manley HJ, Carroll CA. The clinical and economic impact of pharmaceutical care in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2002;15:45–49.

Sevelamer zmírňuje u hemodialyzovaných pacientů progresi kalcifikace v aortě a koronárních tepnách

Chertow GM, Burke SK, Raggi P for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.

Práce referuje o příznivém vlivu sevelameru (vazače fosfátů v GIT na bázi pryskyřice) na vývoj kalcifikací koronárních tepen dialyzovaných pacientů. V prospektivní randomizované multicentrické studii („Treat to goal study“) trvající 52 týdnů byly srovnávány kalciové vazače a sevelamer z hlediska kontroly parametrů fosfokalciového metabolismu, koncentrací cholesterolu a zejména z hlediska přítomnosti a vývoje kalcifikací koronárních tepen, aorty a mitrální a aortální chlopně.

Celkem 200 pacientů ze sedmi center v USA, sedmi center v Německu a jednoho centra v Rakousku bylo randomizováno do dvou skupin (kalciové vazače fosfátů vs. sevelamer). V evropských centrech byl ve skupině kalciových preparátů podáván kalcium karbonát, v USA kalcium acetát (tj. nebyl měněn obvyklý postup daných pracovišť). Po dvoutýdenní „wash-out“ periodě, ve které nebyly podávány žádné fosfátové vazače, byly odebrány vstupní laboratorní hodnoty a zahájena vlastní studie. Dávky kalciových vazačů i sevelameru byly voleny tak, aby predialyzační koncentrace fosforu byla nižší než 1,61 mmol/l (5,0 mg/dl). K dalším cílovým laboratorním ukazatelům, dle nichž byla uzpůsobována přídatná léčba (metabolity vitamín u D, suplementace vápníku, volba koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku), patřila kalcémie (2,12–2,62 mmol/l) a intaktní PTH (150–300 pg/ml).

Přítomnost a stupeň kalcifikací uvedených oblastí byla vyšetřována metodou EBCT („electron beam computer tomography“) bezprostředně před zahájením sledování, po 26 týdnech a na konci sledování.

V obou skupinách bylo srovnatelné zastoupení diabetiků (32 vs. 33 %), skupiny se nelišily ve věku, v zastoupení mužů/žen, v počtu kuřáků, v rozložení základních renálních onemocnění, v délce dialyzačního léčení a ve způsobu předchozí léčby renální osteopatie (užívání vitamínu D bylo 56 % vs. 59 %).

Kontrola fosfatémie byla na konci sledovaného období shodná v obou skupinách (průměrně 1,64 mmol/l), koncentrace kalcia byla ve skupině léčené sevelamerem nižší (2,37 vs. 2,42, $p < 0,002$). Zřetelný rozdíl byl ve výskytu hyperkalcemických epizod: celkem u 17 % pacientů léčených sevelamerem a u 43 % pacientů léčených kalciovými vazači. Fosfokalciový součin se nelišil (3,87 vs. 3,95, $p = 0,12$). Běžné laboratorní parametry byly v průběhu studie v obou skupinách srovnatelné, s výjimkou bikarbonátů ($19,2 \pm 4,3$ mmol/l u pacientů

lčených sevelamerem oproti $22,1 \pm 4,4$ mmol/l u pacientů užívajících kalciové vazače, $p = 0,0003$).

Parathormon se statisticky nevýznamně snížil u pacientů lčených kalciovými preparáty (vstupní hodnota mediánu 224 pg/ml, konečná 138 mg/ml, $p = 0,11$), přitom ale pokles pod přípustnou dolní mez 150 pg/ml nastal u 57 % lčených kalciovými preparáty ve srovnání s 30 % pacientů lčených sevelamerem ($p = 0,001$), a to přesto, že u pacientů, jimž byly předepsány kalciové vazače, byla dávka aktivního vitaminu D₃ v průběhu studie snížena (průměrně o 0,25 ug kalcitriolu týdně) a u druhé skupiny zvýšena (o stejnou dávku, tj. o 0,25 ug kalcitriolu týdně).

Velmi významné bylo ovlivnění koncentrací lipidů ve skupině lčené sevelamerem: celkový cholesterol i LDL cholesterol se snížil na hladině významnosti $p < 0,0001$, HDL cholesterol se neměnil. Ve skupině lčené kalciovými vazači se hodnoty lipidů neměnily.

Průměrná denní dávka sevelameru byla 6,5 g (tj. 8 tbl. po 800 mg). Průměrná dávka kalcium acetátu byla 4,6 g (tj. 7 tbl po 667 mg), kalcium karbonátu 3,9 g (tj. 8 tablet po 500 mg). Uváděná „compliance“ pacientů s preskripcí byla 80 % u kalciových preparátů a 87 % ve skupině lčené sevelamerem.

Nejvýznamnější jsou však výsledky opakovaného vyšetření EBCT. Před zahájením studie byly kalcifikace koronárních tepen přítomny u 88 % pacientů, kalcifikace aorty u 80 % pacientů, kalcifikace chlopní byly méně časté (46 % mitrální a 35 % aortální chlopně). Kalcifikační skóre koronárních tepen se u pacientů lčených kalciovými vazači zvýšilo (nárůst o 14 % po 26 týdnech a o 25 % na konci sledování), zatímco u pacientů užívajících sevelamer ke zhoršení nedošlo. Obdobný výsledek byl zaznamenán i pro kalcifikační skóre aorty. Kalcifikace chlopní se neměnily v žádné skupině.

Studie jako první dokumentuje možnost zastavení (v některých případech i snížení) cévních kalcifikací u pacientů v dialyzačním programu. Autoři tento příznivý efekt u pacientů lčených sevelamerem vysvětlují několika možnými způsoby, mezi kterými však není podle současných znalostí možno jednoznačně rozhodnout (snížení příjmu kalcia, nižší výskyt hyperkalcémie, lepší kontrola hodnot PTH, ale též další metabolické vlivy včetně lepší kontroly hladin aterogenních lipidů). Otevřená zůstává odpověď na otázku, zda snížení kalcifikací koronárních tepen a aorty bude znamenat zlepšení prognózy dialyzovaných pacientů z hlediska jejich současné velmi vysoké kardiovaskulární mortality.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, CSc.

Kardiovaskulární komplikace pacientů se selbáním ledvin a faktory, které je způsobují či k nim jakkoli přispívají, jsou v současné době široce diskutovány. Vedle rozborů celé řady možných příčin a vlivů se zcela nedávno objevily zprávy, ukazující na možné (kausální?) spojení

cévních kalcifikací dialyzovaných pacientů s poruchou fosfokalciového metabolismu, a to nejen s vysokou hladinou fosfokalciového součinu či hyperkalcémií/hyperfosfatémií a hyperparatyreózou, ale s podáváním kalciových vazačů fosfátů. Často je citována například práce Querina, který nachází velmi těsnou souvislost mezi kumulativní dávkou kalciumkarbonátu a kalcifikacemi tepen. Na základě těchto pozorování je v současné literatuře opakovaně vznášen požadavek na zpřísnění kontroly fosfatémie a současně na změnu taktiky léčby (náhrada kalciových preparátů přinejmenším u části pacientů).

Preparátem, který váže fosfor v zažívacím traktu a neobsahuje kalcium, je sevelamer (Renagel®). Ve fázi klinických zkoušek je dále lantanum karbonát a sloučeniny železa. Sevelamer váže fosfor srovnatelně s kalcium acetátem a má příznivý vliv na koncentraci cholesterolu (snížení LDL). Chertow a spol. dokumentovali, že v klinickém sledování se zastavila progresie kalcifikací koronárních cév a aorty. Krátce po zveřejnění však byly podrobeny kritickým připomínkám („Calcium on trial“, Kidney Int 2003). Zejména je zpochybňováno nerozlišení mezi kalcium karbonátem a kalcium acetátem (dle mínění korespondentů není jejich efekt srovnatelný), dále možnost vlivu rozdílu korekce acidobazické rovnováhy (alkalóza je jedním z faktorů podporujících extraoseální kalcifikace), v neposlední řadě je diskutován možný vliv podávání vitaminu D na progresi kalcifikací a též možnost, že za celým příznivým účinkem stojí zejména ovlivnění koncentrace LDL cholesterolu (snížení ve skupině lčené sevelamerem). Autoři ve své odpovědi upřesňují, že při detailní analýze podskupin lčených kalciovými vazači (kalcium acetát vs. kalcium karbonát) nebyl ve vývoji kalcifikací rozdíl. Nedomnívají se, že by vitamin D přispíval k progresi kalcifikací, neboť u pacientů lčených sevelamerem byly dávky vitaminu D spíše zvyšovány (a spíše snižovány při podávání kalciových vazačů). Rozdíl v koncentraci hydrogenuhličitanu v séru není detailněji komentován a jistě zaslouží další rozbor a sledování, již vzhledem k nepříznivému vlivu acidózy na kostní metabolismus a na druhou stranu ke spojitosti mezi alkalózou a extraoseálními kalcifikacemi.

Vliv snížení LDL je možný, ale i zde jsou zapotřebí další studie. Metoda EBCT neumožňuje rozlišení mezi lokalizační kalcifikací v intimě (= kalcifikace aterosklerotických plátů) a v medii (= kalcifikace v souvislosti s poruchou fosfokalciového metabolismu).

U osob s normální funkcí ledvin demonstroval Callister redukcí koronárních kalcifikací při terapii statiny. Avšak není známo, zda statiny redukují koronární a aortální kalcifikace též u osob s chronickým selbáním ledvin. V tomto smyslu se nyní chystá velká tříletá multicentrická studie AURORA, již se mají zúčastnit i některá naše centra.

Jaké je tedy vysvětlení skutečnosti, že při léčbě sevelamerem se zastavila progresie kalcifikací koronárních tepen a aorty? Jak autoři uvádějí v diskusi, přesný mechanismus nelze zatím určit a může se jednat o ovlivnění fosfo-

kalciového metabolismu sevelamerem či o jiný metabolický vliv (snížení LDL cholesterolu). Studie vzbudila velký zájem a další sledování pomohou celou problematiku blíže objasnit.

Literatura

Bleyer AJ, Burke SK, Diplom M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:694–701.

Calcium on trial: betone a reasonable doubt? Letters to the editor. *Kidney Int* 2003;63:381–384.

Davies RM, Hruska AK. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472–479.

Moe SM, O'Neil KD, Duan D, et al. Media Artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61:638–647.

Querín AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014–1021.

Čas čekání, nebo čas ztracený? Jak definovat dobu čekání na transplantaci ledviny?

Danovitch GM, Cohen B, Smits JMS. Waiting time or wasted time? The case for using time on dialysis to determine waiting in the allocation of cadaveric organs. *Am J Transpl* 2002;2:891–893.

Jedním z největších problémů, se kterým se transplantční medicína potýká na celém světě, je významný nedostatek orgánů vhodných pro transplantace. I proto se klade velmi velký důraz na to, aby „nedostatkové“ orgány byly přidělovány při respektování nezbytných biologických zákonitostí, nemocným spravedlivě. Není tomu tak vždycky a zejména američtí autoři uvádějí, že některé etnické menšiny, ženy nebo nemocní s nižšími příjmy či nižším vzděláním, nemají k transplantacím ledvin stejný přístup, jako příslušníci většinové populace (Alexander GC: *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 824–831). Například nemocní bydlící ve vzdálených venkovských oblastech mohou mít problémy dostat se včas do transplantčního centra, proto u nich bývá předtransplantační vyšetření nekompletní, nebo ho vůbec nedokončí. Méně vzdělaní pacienti, nebo příslušníci některých etnických menšin nemusejí medicínský a ekonomický význam transplantace vůbec pochopit. Nemocní z privátních dialyzačních center jsou k transplantaci indikováni méně často než nemocní univerzitních center (Garg PP.: *NEJM* 1999; 22: 1653–1660). Období mezi zahájením dialýzy a zařazením nemocného do čekací listiny je proto u různých nemocných různě dlouhé a pro mnoho z nich je čekání na transplantaci „ztraceným“ časem (wasting time).

Analýzou americké čekací listiny z hlediska rovného přístupu k transplantacím se v březnu 2002 zabývala konsensuální konference, která se konala ve Philadelphii. Její účastníci se shodli na tom, že rozdíly v dostupnosti transplantací lze odstranit hlavně zlepšením infor-

movanosti nemocných a lékařů o celém procesu zařazování do čekací listiny. Autoři článku se však domnívají, že tento přístup nic podstatného neřeší a navrhuje jiné řešení – nový způsob výpočtu doby čekání na transplantaci. Pro vysvětlení významu nového přístupu nejdříve rekapitulují kroky, které musejí být ve Spojených státech učiněny, aby byl nemocný s chronickým selháním ledvin vůbec do čekací listiny zapsán. Nemocný musí o transplantaci projevit zájem sám, nebo ho k transplantaci ledviny doporučí jeho dialyzační lékař. Zařazení do čekací listiny obvykle schvaluje i příslušná zdravotní pojišťovna. Transplantační centrum nemocného vyšetří a podle víceméně standardních kritérií o definitivním zařazení rozhodne.

Odebrané ledviny ve Spojených státech ledviny alokuje podle standardních kritérií organizace nazvaná United Network for Organ Sparing (UNOS). Jejich alokace je založena na dvou hlavních principech: 1. povinně jsou v rámci celých Spojených států vyměňovány ledviny s úplnou shodou v HLA antigenech (ostatní ledviny se alokují na lokální úrovni); 2. rozhodující pro nabídku ledviny nemocnému je jeho doba čekání na transplantaci. Pro alokaci ledvin odebraných tzv. marginálním dárčům, je zcela rozhodující doba čekání na transplantaci. Z uvedeného vyplývá, že redefinice čekací doby může velmi významně ovlivnit směřování odebrané ledviny.

Na základě zkušenosti Eurotransplantu (jedné ze západoevropských organizací zabývajících se výměnou transplantabilních orgánů) se autoři domnívají, že nerovnost se nejlépe odstraní změnou definice doby čekání na transplantaci. Doposud se tato doba počítala ode dne zařazení nemocného do čekací listiny. Autoři navrhuje, aby to bylo až ode dne zahájení pravidelné dialyzační léčby.

Tento přístup automaticky odstraňuje nerovnost postižených skupin, který vzniká z různé délky předtransplantačního vyšetření. Jeho hlavní nevýhodou je, že nestimuluje zájem nemocných o to, aby celý proces vyšetření absolvovali v co nejkratší době, aby „nepropásli“ možnost získání ledviny s úplnou shodou v HLA antigenech. Autoři proto považují za nezbytné informovat všechny čekatele na transplantaci, že ledvinu nemohou v žádném případě dostat před ukončením předtransplantačního vyšetření. Jiný problém vzniká u tzv. preemptivních transplantací, které se provádějí u nemocných s pokročilým selháním ledvin, ještě před zahájením dialyzační léčby. Tito nemocní by po změně definice čekací doby ztratili výhodu, která vyplývá z jejich časného zařazení do čekací listiny. Změnou výpočtu doby čekání mohou být postiženy i děti v kritickém období růstu. Rovněž někteří nemocní, kteří byli do čekací listiny zařazení již před změnou definice, mohou být tímto způsobem znevýhodněni.

Eurotransplant, z obdobných důvodů, jaké popisují američtí autoři, zavedl novou definici čekací doby již v dubnu 2000. Po této změně muselo být bodové hodnocení jednotlivých čekatelů přepočítáno. Po dvou le-

tech funkce nového systému lze učinit některé předběžné závěry. Doba čekání na transplantaci se „prodloužila“ u 58 % čekajících, a to asi o 6 týdnů. Nemocní, kteří čekali na preemptivní transplantaci, na tom „prodělali“, protože kalkulovaná doba čekání se u nich zkrátila o 12 týdnů. Počet dlouhodobě čekajících nemocných (>5 let) se po zavedení nové definice zvýšil o 3 %. Zhodnocení vlivu této změny na přežívání štěpů zatím provedeno být nemohlo, protože dvouleté období je příliš krátké. Autoři připomínají, že redefinice doby čekání nemůže vyřešit hlavní problémy dostupnosti transplantací ledvin, protože nevede ani ke zvýšení počtu transplantabilních ledvin, ani ke skutečnému zkrácení doby čekání na transplantaci. Domnívají se však, že je pro různé podskupiny nemocných spravedlivější.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítka, CSc.

Doba čekání na transplantaci ledviny je jedním z významných rizikových faktorů ovlivňujících přežívání štěpů. S prodlužující se dobou předtransplantační dialýzy riziko selhání štěpu velmi významně narůstá (Meier-Kriesche 2000). I kdyby tomu tak nebylo, délka čekání na transplantaci je významná z hlediska celkové spokojenosti nemocného se svou léčbou. V komentovaném článku se však autoři otázkou skutečného zkrácení doby čekání na transplantaci nezabývají – předmětem jejich zájmu je jenom změna jejího „výpočtu“ pro alokační účely. Domnívají se, že současný systém UNOS, ve kterém je doba čekání počítána od dne zařazení do čekací listiny, je jednou z příčin nestejné dostupnosti transplantací ledvin pro některé menšinové skupiny nemocných. V České republice je otázka nestejné dostupnosti transplantací ledvin rovněž aktuální, ale z jiných důvodů, než je tomu v komentovaném článku. Vzhledem k homogenní české populaci nejsou etnické nerovnosti problémem (o dostupnosti transplantací u romského etnika neexistují žádné údaje). Opakovaně se sice diskutuje o dostupnosti transplantací ledvin u nemocných léčených v nestátních dialyzačních střediscích, ale skutečná analýza tohoto problému nebyla zatím provedena. Přesto nerovnost v dostupnosti transplantací ledvin v České republice existuje. Je dána samotným alokačním algoritmem, ve kterém hraje velmi významnou roli bilance mezi počtem odebraných a počtem transplantovaných ledvin v jednotlivých transplantačních centrech. Počty odběrů ledvin ze zemřelých dárců jsou v jednotlivých transplantačních centrech velmi rozdílné, proto je i dostupnost transplantací pro nemocné spadající do oblasti různých transplantačních center rozdílná. Například v roce 2001 byl rozdíl v počtu dárců ledvin mezi nejaktivnějším a nejméně aktivním centrem téměř trojnásobný (7,9 vs. 22,7 dárců/1 milion obyvatel). Medián čekací doby na transplantaci ledviny činil v období 1990–2000 v nejaktivnějším transplantačním centru 14,7 měsíců, kdežto v centru nejméně aktivním byl dvojnásobný.

Pro pochopení celého problému je nutné zmínit se o rozdílech v alokačních systémech v České republice ve srovnání s USA nebo Eurotransplantem. Alokace kadaverózních ledvin je ve všech zmíněných zemích založena na stejných obecných principech (preferenze HLA shody, stejná dostupnost pro nemocné). Rozdíly vyplývají ze způsobu, jakým jsou prakticky realizovány. V USA, ale i v Eurotransplantu se vyměňují jenom ledviny s úplnou shodou HLA. Pokud taková situace nenastane, jsou jednotlivé faktory, které výsledky transplantací ovlivňují (HLA shoda, senzibilizace, preference dětských nemocných atd.) obodnocené bodově a konečná nabídka je učiněna čekateli s nejvyšším počtem získaných bodů na lokální úrovni. V bodovém systému je rozhodující správné vyvážení vlivu jednotlivých faktorů, jinak řečeno určení správné proporce bodů. Pokud se některému faktoru (jako je například „době čekání“ v USA) přisoudí vysoká bodová hodnota, ledviny jsou „přidělovány“ především nemocným, kteří na transplantaci nejdéle čekají. V českém alokačním algoritmu hraje doba čekání na transplantaci kadaverózní ledviny podstatně menší význam. Rozhoduje jenom v případě stejného stupně HLA shody u stejně senzibilizovaných nemocných (takových případů je velmi málo). Na konečný výsledek alokace má daleko větší vliv tzv. bilance odebraných a transplantovaných ledvin v rámci daného transplantačního centra. Celý český systém alokací odebraných ledvin je pomyslně rozdělen do dvou stupňů. „Povinně“ je každá odebraná ledvina (se sestupnou prioritou) nabídnuta nemocnému s urgentní potřebou transplantace, dále nemocnému s úplnou HLA shodou, dětským čekatelům, čekatelům registrovaným ve zvláštním pořadí a nakonec tzv. dlouhodobě čekajícím nemocným. Pokud není ledvina alokována v rámci povinné výměny, je jedna z ledvin určena prvnímu čekateli z celé čekací listiny a druhá prvnímu čekateli z transplantačního centra, z kterého pochází dárce ledvin. Podmínkou však je, že toto centrum má vyrovnanou bilanci odebraných a transplantovaných ledvin (± 5). Jinak se mu nabídka nečiní. V rámci elektivní alokace jsou čekatelé rozděleni podle stupně senzibilizace (podle frekvence anti-HLA protilátek: 80–100 %, 20–79 % a 0–19 %) a stupně shody HLA (vyjádřeného kontinuálně indexem kompatibility s hodnotami 0–26) do tří podskupin. Prioritu mají nemocní s nejvyšším hodnotami PRA (PRA 80–100 %), kteří splňují podmínku velmi dobré HLA shody (IK ? 7). Čekatelé, kteří nejsou senzibilizováni, mohou dostat ledvinu s velmi nízkou shodou. Tento systém je předmětem dlouhodobých diskusí a bude zřejmě v nejbližší době modifikován. To nic nemění na skutečnosti, že jediným skutečně účinným krokem k odstranění rozdílné dostupnosti transplantací ledvin je významné zvýšení počtu zemřelých dárců orgánů.

Literatura

Meier-Kriesche HU, Port FK., Ojo AO, et al. Effect of waiting-time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311-1318.

Vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny léčených imunosupresivní trojkombinací s mykofenolát mofetilem

Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, del Catillo D, Wijngaard P, Fung S. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomised, controlled study. *Transplantation* 2002;74:1725–1734.

Mnoho autorů se domnívá, že dlouhodobá udržovací imunosuprese cyklosporinem A (CsA) je spojena se zvýšeným rizikem chronické nefropatie štěpu i s jeho četnými nežádoucími účinky. V poslední době bylo provedeno několik studií s cílem posoudit bezpečnost vysazení CsA, stanovit nejvhodnější „zbytkový“ imunosupresivní režim a definovat populace příjemců, kteří by mohli z vysazení profitovat.

Výsledky první multicentrické, randomizované, kontrolované studie zkoumající vysazení CsA při léčbě mykofenolát mofetilem (MMF), které se zúčastnilo i Transplantcentrum IKEM, zveřejnil **Daniel Abramowicz** z Erasmy nemocnice v Bruselu v prosincovém čísle *Transplantation*. Do studie bylo zařazeno celkem 187 nemocných, kteří byli 12–30 měsíců po první nebo druhé transplantaci ledviny (ze zemřelého i žijícího dárce). Do sledování byli zařazeni jenom příjemci s nízkým imunologickým rizikem (PRA > 50 %, celkem < 1 akutní rejekce, bez rejekční epizody v předchozích 3 měsících), se stabilizovanou funkcí transplantované ledviny (sérový kreatinin < 300 μ mol/l). Všichni byli původně léčeni trojkombinací cyklosporinu A, mykofenolát mofetilu a kortikoidy. Po tříměsíční observační fázi bylo 170 nemocných náhodně rozděleno do dvou srovnatelných skupin. V první skupině byl **cyklosporin v průběhu tří měsíců úplně vysazen** (dávky MMF a kortikoidů mohly být v období vysazování přechodně zvýšeny, $n = 85$). Kontrolní skupina, kterou tvořilo rovněž 85 nemocných, byla dále léčena původní imunosupresivní trojkombinací. Za klíčové hodnotící parametry byly zvoleny hodnoty sérové koncentrace kreatininu a změřená nebo vypočtená clearance kreatininu 9 měsíců po randomizaci (resp. 6 měsíců po vysazení CsA). Sledovány byly rovněž výskyt a závažnost akutních rejekcí, lipidový profil, krevní tlak a hypolipidemická a antihypertenzní medikace.

Analýzování byli jednak **všichni randomizovaní nemocní** (tzv. intent-to-treat population) a jednak podskupina příjemců, kteří **splnili podmínky léčby podle protokolu**. Při první analýze byla průměrná clearance kreatininu příjemců, u nichž byl cyklosporin vysazen, o 4,5 ml/min vyšší než ve skupině kontrolní ($p = 0,16$). Více než desetiprocentní zlepšení clearance kreatininu bylo zaznamenáno u 46 % nemocných, kteří přestali CsA užívat. Na konci devítiměsíčního sledování se průměrná

koncentrace kreatininu v séru u nemocných, jimž byl cyklosporin vysazen, snížily (136 vs. 135 μ mol/l), kdežto ve skupině, která pokračovala v léčbě CsA, se statisticky nevýznamně zvýšily (132 vs. 136 μ mol/l). Rozdíl mezi oběma skupinami činil 5 μ mol/l ($p = 0,34$). Celkem 62/85 nemocných, u nichž byl CsA vysazen, a 69/85 nemocných kontrolní skupiny **dokončilo léčbu podle protokolu**. Při analýze tohoto souboru, byla u nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen, průměrná clearance kreatininu o 7,5 ml/min vyšší a průměrná koncentrace kreatininu v séru o 14 μ mol/l nižší než ve skupině kontrolní. Tyto změny byly statisticky vysoce významné ($p = 0,002$, $p = 0,0003$). Vysazení cyklosporinu nevedlo k významným změnám koncentrací LDL cholesterolu, HDL cholesterolu ani triglyceridů, přičemž počet nemocných léčených hypolipidemikou byl v obou skupinách srovnatelný. Systolický i diastolický krevní tlak (TK) se v průběhu sledování v obou porovnávaných skupinách mírně snížil. U nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen, byl systolický TK o 0,9 mm Hg nižší a diastolický TK o 0,5 mm Hg nižší než na začátku sledování. V kontrolní skupině byl pokles systolického i diastolického TK vyjádřen více (-4,7 mm Hg a -2,6 mm Hg, $p = \text{ns}$). Nutno však poznamenat, že více nemocných kontrolní skupiny než skupiny, ve které byl cyklosporin vysazen, užívalo inhibitory ACE (28 % vs. 18 %).

Epizody akutní rejekce se po randomizaci vyskytly u devíti nemocných, u nichž byl CsA vysazen, a u dvou nemocných, kteří v léčbě cyklosporinem A pokračovali (10,6 % vs. 2,4 %). Tento rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,03$). Naprostá většina rejekčních epizod byla mírného stupně (Banff I). Nemocní, u nichž se objevily akutní rejekční epizody, užívali statisticky nevýznamně nižší dávky mykofenolát mofetilu i kortikoidů. Autoři uzavírají studii konstatováním, že vyřazení cyklosporinu z imunosupresivní trojkombinace CsA + MMF + steroidy je spojeno s malým, nicméně statisticky významným zvýšením rizika akutních rejekcí. U naprosté většiny příjemců, kteří neměli po vysazení cyklosporinu rejekci, se funkce štěpu zlepšila a zlepšil se i lipidový profil. Vysazení cyklosporinu doporučují jenom u příjemců, kteří tolerují nejméně 2 g/d mykofenolát mofetilu a nejméně 10 mg/d prednisonu.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Hlavním cílem studie bylo zjistit, jestli u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny, kteří jsou léčeni trojkombinací cyklosporin A, mykofenolát mofetil a steroidy, bude mít vysazení kalcineurinového inhibitoru příznivý vliv na funkci štěpu. Samozřejmě za nezbytné podmínky, že „zbytková“ imunosuprese MMF + kortikoidy bude dostatečná, tj. nepovede k významně zvýšenému výskytu akutních rejekcí. Výsledky několika menších nekontrolovaných studií s kratší dobou sledování totiž svědčí o tom, že cyklosporin by mohl být z imunosupresivního režimu

bezpečně vyřazen (Schrama 2000, Houde 2000). Autoři prokázali, že po vysazení CsA lze pozorovat tendenci ke zlepšení funkce štěpu, ale rozdíly mezi porovnávanými skupinami nebyly významné. Statisticky významné zlepšení funkce štěpu bylo možné prokázat pouze u podskupiny nemocných, kteří neměli po vysazení CsA žádnou akutní rejekci. Akutní rejekce se po randomizaci objevily u 11 % nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen. Jejich výskyt byl tedy nižší než ve studiích, ve kterých byli nemocní po vysazení CsA léčeni dvojkombinací azathioprinu a steroidy (16–22 %) (MacPhee 1998). Nejvíce rejekčních epizod vzniklo v poslední třetině vysazovacího období. Jedno z možných vysvětlení vyplývá z farmakokinetické interakce mezi CsA a kortikoidy. Je známo, že cyklosporin snižuje celkovou clearance steroidů. Po vysazení CsA se jejich clearance „vrací k normě“ a koncentrace steroidů klesají, což může precipitovat vznik akutních rejekcí. I když existuje mnoho rozpaků nad významem monitorování plazmatických koncentrací aktivního metabolitu mykofenolát mofetilu, mykofenolové koseliny, lze spekulovat o tom, že při změnách imunosupresivního režimu, může mít pečlivé dávkování MMF na základě hladin MPA, příznivý efekt na kontrolu rejekce.

Obdobný design jako diskutovaná práce měla i tzv. creatinine creeping study, která však byla provedena u nemocných s progresivní dysfunkcí ledvinového štěpu (definovanou negativní směrnici přímkou proložené převrácenými hodnotami sérových koncentrací kreatininu) (Dudley, 2002). V této studii, do které bylo zahrnuto 143 nemocných, se funkce štěpu po vysazení CsA zlepšila u 62 % nemocných, kdežto v kontrolní skupině, která byla dále léčena CsA, jenom u 24 % nemocných. Nedávno byly rovněž prezentovány dvouleté výsledky rozsáhlé studie ($n = 525$), ve které byla mikroemulze cyklosporinu (CsA-ME) vysazena z imunosupresivního režimu sestávajícího ještě ze sirolimu (SRL, 2 mg/d) a kortikoidů. Tři měsíce po transplantaci byl u 215 nemocných CsA-ME vysazen a stejný počet nemocných pokračoval v léčbě CsA-ME + SRL + kortikoidy (kontrolní skupina). V prvních 12 měsících po transplantaci činila incidence akutních rejekcí u kontrolní skupiny 13,5 %, kdežto ve skupině, ve které byl CsA vysazen, 20 %. Po randomizaci činila incidence akutních rejekcí 4,2 % u příjemců léčených SRL + CsA + kortikoidy a u 9,8 % nemocných léčených jenom SRL + kortikoidy ($p = 0,035$). Po dvou letech od transplantace byla koncentrace kreatininu v séru nižší u nemocných, kteří neužívali cyklosporin ($135 \mu\text{mol/l}$), než u těch, kteří byli dále léčeni CsA+SRL ($164 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$). Rovněž hodnoty glomerulární filtrace byly významně lepší u nemocných, u nichž byl cyklosporin z léčby vysazen ($p < 0,001$). I když autoři konstatují, že vysazení cyklosporinu je při léčbě sirolimem bezpečné a účinné, jejich tvrzení je nutno brát s určitou opatrností. Předně u 95 nemocných, kteří nebyli randomizováni, činila incidence akutních rejekcí až 86 % a jednoroční přežívání štěpů v této skupině činilo jenom

56 % (funkce štěpu nerandomizovaných příjemců není uvedena). To znamená, že závěry zmíněné studie lze aplikovat spíše na populaci nemocných s nízkým imunologickým rizikem (Oberbauer 2002).

Otázka bezpečného vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny s běžným imunologickým rizikem zůstává stále otevřena. Tento postup lze spíše doporučit u příjemců s nízkým imunologickým rizikem se známkami chronické CsA nefrotoxicity.

Literatura

1. MacPhee IAM: Long-term outcome of a prospective randomised trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:1186.
2. Schrama YC, et al. Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:376.
3. Houde I, et al. Mycophenolate mofetil, an alternative to cyclosporine A for long-term immunosuppression in kidney transplantation? *Transplantation* 2000;70:1251.
4. Dudley CR, for the MMF „Creeping Creatinine Study Group”: MMF substitution for CsA is an effective and safe treatment of chronic allograft dysfunction: results of a multi-center randomised controlled study ATC Washington, May 2002, Abstr.#41).
5. Oberbauer R, et al. Long-term improvement in renal function is shown in patients treated with sirolimus (Rapamune®) and cyclosporine withdrawal: 2-year results of Rapamune Maintenance Regimen Trial. XIX. ITC Miami, August 2002, Abstr.#254.

Infekce polyomavirem BK po transplantaci ledviny

Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:1494–1495.

V posledních letech musela být diferenciální diagnóza zhoršení funkce transplantované ledviny rozšířena o další nosologickou jednotku – o nefropatii vyvolanou polyomavirem typu BK. Diagnostika BKV infekce je obtížná, protože prevalence polyomaviru v séru běžné populace je téměř 90%. Z předchozích prací je známo, že polyomavírová BK nefropatie se po transplantaci ledviny vyskytuje asi u 1-5 % příjemců.

Hans Hirsch z Basilejské univerzity ve Švýcarsku sledoval v období mezi lednem 1999 a srpnem 2000 celkem 78 nemocných po transplantaci ledviny. Snažil se prokázat virové inkluze v buňkách močového sedimentu (tzv. decoy¹ buňky) a pomocí PCR i přítomnost BKV-deoxyribonukleové kyseliny v plazmě příjemců. Močový sediment byl vyšetřován v prvním půlroce po transplantaci jedenkrát měsíčně. PCR byla prováděna ve 3., 6. a 12. měsíci i v každém biotickém vzorku ledvinové tkáně. Všichni nemocní byli léčeni tacrolimem nebo mykofenolát mofetilem, nebo oběma imunosupresivy současně. Tyto látky jsou podezřívány, že zvyšují citlivost k BKV nefropatii. Střední doba sledování celé skupiny nemocných činila 85 týdnů. Typické virové inkluze v buňkách močového sedimentu byly zjištěny téměř u jedné třetiny

příjemců v období mezi 2.–69. týdnem po transplantaci (medián 16 týdnů). Polyoma BK virémie byla prokázána u 10 ze 78 nemocných (medián 23 týdnů po transplantaci). Biopticky byla BKV nefropatie potvrzena u 7 ze 78 nemocných (medián 28 týdnů po transplantaci). Žádná souvislost mezi BKV nefropatií a některým z udržovacích imunosupresivních režimů ani s indukční léčbou prokázána nebyla. Zdálo se však, že je častější u nemocných léčených pro rejekci antilymfocytárními globuliny nebo vysokými dávkami metylprednisolonu. Čtyři z pěti příjemců, u nichž BKV nefropatie vznikla, byli séropozitivní již před transplantací. Senzitivita průkazu virových inklusí v močovém sedimentu byla 100 %, specificita 71 % (pozitivní prediktivní hodnota vyšetření je tedy jenom 29 %). Všichni nemocní s prokázanou BKV nefropatií měli při kvantitativním stanovení BKV virémie virovou nálož > 7 700 virových kopií/ml. U nemocných bez průkazu BKV nefropatie v renální biopsii byla virová nálož podstatně nižší.

¹ „decoy“ (angl.) návnada, provokatér.

KOMENTÁŘ

MUDr. Štefan Vítka, CSc.

BKV nefropatie byla poprvé popsána v sedmdesátých letech minulého století. Polyomaviry typu 1 (BK) a 2 (JC) jsou malé viry (45 nm), které jsou dobře adaptované na lidského hostitele. Primoinfekce proběhne u 90 % populace asymptomaticky. Polyomaviry pak perzistují v ledvinách, odkud jsou vylučovány močí. Reaktivace infekce proběhne asi u 0,5–20 % zdravých jedinců.

U nemocných po transplantaci ledviny byla BKV nefropatie poprvé diagnostikována v roce 1995. Vyskytuje se asi u 2–5 % příjemců ledvinových štěpů, u 16–80 % postižených vede k jejich selhání (Ramos 2002). Polyomavirus BK vyvolává u nemocných po transplantaci ledviny celé spektrum změn od asymptomatické replikace v močovém traktu, přes stenózy močového, přechodné snížení funkce štěpu až po nefropatii štěpu, která může vést k jeho selhání. Histologický obraz onemocnění je typický pro cytopatické virové infekce. Elektronmikroskopicky lze prokázat typické nitrojaderné virové inkluse, cytopatické změny tubulárních buněk a intersticiální infiltraci. K selhání štěpu dochází při intenzivní replikaci viru v tubulárních buňkách, která vyústí až v těžkou tubulární nekrózu a intersticiální fibrózu.

Zásadní je včasná diagnóza onemocnění. Za rizikové lze považovat příjemce s opakovanými rejekcemi, kteří jsou léčeni kombinací mykofenolát mofetilu s tacrolimem. Zdá se, že samostatné užívání těchto imunosupresiv zvyšuje riziko infekce, ale k její progresi k BK nefropatii nestačí. Recentně byl popsán případ BKV nefropatie i při kombi-

naci sirolimu, cyklosporinu a prednisonu (Hirsch 2002). U rizikových nemocných by mělo být prováděno opakované cytologické vyšetření moči s cílem identifikovat buňky s typickými virovými inklusemi. Jinou alternativou vyšetření buněk močového sedimentu je identifikace mRNA BKVP1. Virus BK lze prokázat i PCR vyšetřením plazmy. Jednoznačný průkaz BK nefropatie poskytuje imunohistochemické vyšetření bioptických vzorků. Ve většině případů byla BK nefropatie diagnostikována v období asi 40 týdnů po transplantaci ledviny. Nejsou-li provedena příslušná opatření, asi u 45 % případů štěp přibližně do 6 měsíců od histologické diagnózy selže.

Léčba příjemce s polyomavirovou intersticiální nefritidou je velmi obtížná. Vždy se doporučuje maximálně možná redukce udržovací imunosupresivní léčby, která má umožnit kontrolu infekce vlastními imunitními mechanismy. Po redukci imunosuprese bylo prokázáno zastavení replikace polyomaviru i v případech pozdní diagnózy infekce (ve stadiu fibrózy), avšak k úpravě funkce štěpu již nedošlo (Nickeleit 2000). Při koincidenci akutní rejekce a BKV infekce se doporučuje co nejdříve zabývat antirejekční léčbu a následně snížit udržovací imunosupresi (Mayr 2001). Doposud nebyla u většího počtu nemocných testována účinnost žádné antivirové látky působící proti BKV. U tří příjemců byly s částečným úspěchem vyzkoušeny nízké dávky cidofoviru (0,25–1 mg/kg/kg ve dvou až třítydenních intervalech) (Tzuner 2001). Po předchozí ztrátě štěpu v důsledku polyoma BK nefropatie lze o retransplantaci ledviny uvažovat jenom v případech, kdy lytická infekce již není přítomna (Boucek 2002).

Literatura

1. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriu JC, Hamze O, Klassen DK, Drachenberg RC, Silane, Wali R, Cangro C, Schweitzer B, Weir MR. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *JASN* 2002;13:2145-2151.
2. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transpl* 2002;2:25-30.
3. Bouček P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis (letter). *Transplantation* 2002;74:1478.
4. Tzuner A, Saxena M, Randhawa P, et al. Quantitative (Taqman™) PCR for BK virus and cidofovir therapy: role in management of BKV induced renal allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2001;1(Suppl 1):270, Abstract 537.
5. Nickleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-1315.
6. Hariharan S. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* 2001;71: 896-899.
7. Mayr M, Nickleit V, Hirsch H, et al. Polyomavirus nephropathy in a kidney transplant recipients. Critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2001;38:13E.
8. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003;75:105-112.