

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XI Číslo 4

Listopad 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

**Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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


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

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

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Süddeutscher Verlag**

### 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

- *Glomerulární postižení asociovaná s malignitami  
a nefrotoxicita chemoterapie..... 50*

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Účinnost rituximabu u ANCA-asociované vaskulitidy ve srovnání se standardní  
indukční a udržovací léčbou ..... 54*
- *Účinek everolimu u pacientů s angiomyolipomy spojenými  
s tuberozní sklerózou..... 56*
- *Vegetariánská nízkobílkovinná dieta suplementovaná ketoanalogy:  
léčebná varianta pro vybrané, nebo možnost pro všechny? ..... 57*
- *Glukózu-šetrící režim peritoneální dialýzy ..... 58*
- *Jsou konvektivní mimotělní eliminační metody výhodnější? ..... 60*
- *Dávka kontinuálních náhrad funkce ledvin u nemocných  
v septickém šoku – více nemusí znamenat lépe ..... 61*
- *Přežití transplantované ledviny ovlivňují dárcovsky specifické  
protilátky vázající komplement..... 62*

## KASUISTIKA

- *Komplikovaná kanylace centrální žíly ..... 63*



www.nefrol.cz



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



www.transplant.cz

## Glomerulární postižení asociovaná s malignitami a nefrotoxicita chemoterapie

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

V posledním roce se objevila celá řada článků popisujících postižení ledvin po podávané chemoterapii či po podání biologických léků u onkologických nemocných. Díky pokrokům v medicíně se s touto problematikou setkáváme stále častěji, a to nejen na klinických pracovištích, ale i v rámci poskytování konsiliárních služeb kdekoli v periférii. Tento souhrnný článek přináší některé nové poznatky z této oblasti, i když je jasné, že nemůže postihnout celou, velmi širokou problematiku.

### Paraneoplastické postižení ledvin

#### Paraneoplastické glomerulopatie/glomerulonefritidy

Paraneoplastické glomerulopatie (PG) nejsou u nádorových onemocnění nijak vzácnou entitou. V naprosté většině případů nejsou způsobeny invazí tumoru do ledvin či velikostí nádorové masy, ale produkcí abnormálních působků, většinou proteinové povahy, které vedou k imunologickému poškození ledvin. Jejich léčba se proto liší od léčby idiopatických glomerulonefritid. Problémem je skutečnost, že ačkoli nové a velmi účinné protinádorové léky mohou tumor vyléčit, poškození některých orgánů či buněčných struktur (např. cévního endotelu) může být ireverzibilní. Různé typy nádorů mohou být spojeny s různým typem glomerulárního postižení (Jhaveri, 2013).

#### Membranózní nefropatie

Membranózní nefropatie (MN) je pravděpodobně nejčastější paraneoplastickou glomerulopatií. Odhaduje se, že asi 10 % všech MN je paraneoplastických (Lefaucheur, 2006). Bohužel, jen asi u poloviny takto diagnostikovaných nemocných jsou již v době vzniku nefropatie symptomy malignity zřetelné. U zbytku se projeví až s odstupem několika měsíců. Není výjimkou, že se nádor objeví až po jednom roce až dvou letech od vzniku MN. Zvýšenou pravděpodobnost přítomnosti malignity u nemocných s MN lze očekávat u jedinců starších 60 let. Membranózní nefropatie nejčastěji komplikuje karcinomy různé lokalizace, poměrně vzácně se vyskytuje u jedinců se sarkomy či neuroendokrinními tumory. Etiopatogeneticky se může na vzniku nefropatie uplatňovat: a) formování imunokomplexů *in situ* proti antigenům tumoru, které jsou lokalizovány subepiteliálně, anebo proti antigenům podocytů, které jsou identické či podobné těm tumorózním; b) ukládání imunokomplexů namířených proti tumoru v glomerulárních kapilárách; c) infekce či jiné poruchy imunitního systému, které umožnily vznik tumoru i nefropatie. Jedním z velmi důležitých bodů, který nám může pomoci rozlišit idiopatickou (primární) MN od sekundární (paraneoplastické), je přítomnost anti-PLA2R protilátek v séru či jejich zvýšená exprese (spolu s protilátkami IgG4) v glomerulech u nemocných s idiopatickými MN. Zdá se, že u nemocných s paraneoplastickými MN se tyto nálezy vyskytují méně často (Qin, 2011). Existují ale výjimky, kdy anti-PLA2R jsou pozitivní i u pacientů s karcinomem. Pokud anti-PLA2R přetrvávají i po odstranění tumoru, je velmi pravděpodobné, že jde o koexistenci obou forem onemocnění. Kromě negativy anti-PLA2R v séru může pro paraneoplastickou MN svědčit i přítomnost IgG1/IgG2 infiltrátů v renální biopsii spolu se zvýšeným počtem zánětlivých

elementů (více než 8 buněk v glomerulu). Stále diskutovanou otázkou je, u kterých nemocných a v jakém rozsahu provádět screening na malignity. Měl by se provádět zejména u nemocných starších 65 let a s negativitou anti-PLA2R. Vyšetřovací program by měl zohlednit rizikovitost nemocného, nicméně mezi základní doporučená vyšetření patří: stolice na okultní krvácení (event. kolonoskopie), mamografie u žen a PSA u mužů, RTG hrudníku (u rizikových kuřáků i CT plic) a sonografie břicha.

#### Další nefropatie

Prakticky kterýkoli solidní nádor může být spojen s nefropatií. Přehled nejčastějších nádorů a glomerulopatií, které mohou vyvolávat, je uveden v tabulce 1 (tab. 1). Zajímavá je i asociace nejčastější idiopatické GN – IgA nefropatie (IgAN) s některými nádory. Doprovází zejména nádory v ORL oblasti a plic a otázkou je, zda se právě respirační infekce nemohou etiopatogeneticky podílet na vzniku těchto nádorů. Podobné je to i u Henochovy-Schönleinovy purpury,

Tab. 1 Glomerulární onemocnění spojená se solidními nádory či hematologickými onemocněními

Onemocnění	Možné glomerulární onemocnění
Karcinomy plic	MN, MCD, MPGN, IgAN, FSGS, SGN, TMA
Kolorektální karcinom	MN, MCD, SGN
Karcinom žaludku	MN, MPGN
Karcinom pankreatu	MN, MCD, IgAN
Karcinom ledviny	AAA, SGN, IgAN, MCN, FSGS, MPGN
Karcinom prostaty	MN, SGN
Karcinom prsu	MN, FSGS, MPGN, TMA
Karcinom jícnu	MPGN, FSGS
Stromální tumory GIT, sarkom sleziny	AAA
Karcinomy hlavy a krku	MN, IgAN
Wilmsův tumor	MN, MPGN
Teratomy	MN
Karcinom ovaria, děložního čípku, endometria	MN (MCN)
Karcinom jazyka	IgAN
Karcinomy kůže	MN
Maligní melanom	MN, MPGN
Thymom	MCN, FSGS, SGN, MPGN
Hodgkinova choroba	MCN, MN, MPGN, IgAN, FSGS, SGN, AAA, antiGBM
NHL	MN, MCD, MPGN, IgAN, FSGS
Chronická lymfatická leukémie	MN, MCD, MPGN, FSGS, SGN
Akutní myeloidní leukémie	MN, FSGS
Chronická myeloidní leukémie	MN, MCD, MPGN
MGUS	MPGN (kryoglobulinémie)

AAA – AA amyloidóza; antiGBM – glomerulonefritida s protilátkami proti glomerulární bazální membráně; FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleóza; IgAN – IgA nefropatie; MCN – minimální změny glomerulů; MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu; MN – membranózní nefropatie; MPGN – membranoproliferativní glomerulonefritida; NHL – non-hodgkinské lymfomy; SGN – glomerulonefritida se srpkou; TMA – trombocytická mikroangiopatie

Převzato a upraveno podle: Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int* 2013;84:34–44.

kde je za rizikový faktor vzniku onemocnění a současně nádoru považován vyšší věk a mužské pohlaví. Spíše ojediněle doprovází nádory AA amyloidóza, výjimkou je renální karcinom. Nádorové buňky karcinomu totiž secernují interleukin 6, který je důležitým cytokinem stimulujícím produkci SAA, prekurzoru pro vznik AA amyloidózy. Dalším spouštěcím faktorem pro vznik například minimálních změn glomerulů (MCN) či kolabující formy fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který může být produkován řadou nádorových buněk.

U hematologických malignit může kromě imunitních dějů a produkce různých cytokinů či růstových faktorů do hry zasáhnout i infiltrace ledvin nádorovými buňkami (chronická lymfatická leukémie – CLL). Mezi nejčastější glomerulopatie patří u hematologických malignit MCN, MN a MPGN. Výskyt MCN je popisován až u 1 % všech nemocných s Hodgkinovým lymfomem, přičemž není výjimkou, že rozvoj nefrotické proteinurie i o několik měsíců předchází manifestaci nádorového onemocnění. Klíčovým cytokinem zodpovědným za rozvoj proteinurie a hypalbuminémie je interleukin 13, mediátor imunitní reakce zprostředkované Th-2 lymfocyty. Vymizení proteinurie po zahájení chemoterapie bývá velmi rychlé a kompletní. Nemocní s CLL mívají velmi často membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) s pozitivitou kryoglobulinů, na druhém místě co do četnosti výskytu je pak MN. Chronická lymfatická leukémie se může někdy také komplikovat relativně vzácnými nefropatiemi, jako jsou fibrilární či imunotaktoidní glomerulonefritida. A zatímco fibrilární GN může být i idiopatická, imunotaktoidní GN bývá prakticky vždy paraneoplastická, a proto by jedinci s touto diagnózou měli být pečlivě vyšetřeni na případnou přítomnost malignity. Myeloproliferativní onemocnění bývají nejčastěji doprovázena FSGS. Stejný typ nefropatie se vyskytuje i u polycythaemia vera a esenciální trombocytémie. Jednou z příčin může být skutečnost, že z destiček se uvolňují některé faktory (např. PDGF), které přispívají k rozvoji glomerulosklerózy.

Velmi specifickou skupinu nemocných představují pacienti po transplantaci krvetvorných kmenových buněk, zejména allogenní. Kromě poškození cévního endotelu při rozvoji trombotické mikroangiopatie (TMA) se u nich můžeme setkat i s glomerulárním poškozením doprovázeným nefrotickým syndromem. Nejčastěji se zde diagnostikuje MN a MCN, přičemž časově je vznik nefropatie často vázán na rozvoj GVHD choroby (graft versus host disease).

### Postižení ledvin při chemoterapii a biologické léčbě

Málokterý obor medicíny zažívá v posledních dvou dekadách takový nápor nových léčiv jako onkologie. I když řada těchto látek představuje mnohem cílenější léčbu než dříve, určitý stupeň toxicity zde zůstává. Pokud současně nasedne na některé rizikové faktory ze strany pacienta, může být léčba komplikována závažnými nežádoucími účinky. Možných mechanismů negativního účinku na ledviny je několik:

- 1. Postižení ledvin v důsledku přítomnosti tumoru („tumor-related effects“).** Sem patří například přímé renální postižení při myelomové ledvině, infiltrace ledviny (CLL, lymfomy), obstrukce močových cest tumorem či paraneoplastické glomerulopatie. Mezi nepřímé renální postižení lze zařadit dehydrataci při zvracení, průjmech či polyurii, ztrátu efektivního volumu (ascites, pleurální výpotky, kardiomyopatie) či hyperurikémii nebo hyperkalcémii.
- 2. Přímá toxicita chemoterapie.** Zde se mohou uplatnit vysoké dávky chemoterapie a její opakované podávání, lék či jeho me-

tabolit formující krystaly intratubulárně, přímý toxický účinek léku na endotel či tubulární epitel či kombinace chemoterapie s dalšími nefrotoxickými léky (nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, radiokontrastní látky).

- 3. Rizikové faktory na straně pacienta.** Mezi tyto faktory lze řadit starší věk (> 65 let), preexistující chronické onemocnění ledvin či nasedající akutní poškození ledvin (AKI), alergickou reakci na podávaný lék či farmakogenetickou dispozici zvyšující toxicitu léku (např. při mutaci v genu pro CYP450 nebo mutaci v genech pro transport proteinů či renální transportéry).
- 4. Renální vylučování a metabolismus podávaných léčiv.** Do této kategorie rizikových faktorů patří vysoká koncentrace léku v renálních tubulech a v intersticiu, zpětná resorpce toxinů v proximálním tubulu, vysoký metabolický obrat tubulárních buněk v Henleově kličce a biotransformace chemoterapeutika s produkcí volných kyslíkových radikálů a spuštěním oxidačního stresu.

Jednotlivá léčiva se liší také v tom, kterou část renálního parenchymu postižují. Přehled nejčastějších typů postižení a léčiv, která je mohou vyvolávat, je uveden v tabulce (tab. 2).

### Inhibitory VEGF

Vaskulární endoteliální růstový faktor je velmi důležitý mediátor regulující vaskulogenezi a angiogenezi během vývoje plodu a orgánů, je ale také nezbytným faktorem pro růst nádorových buněk. Jeho blokování je tedy logickým krokem, který by měl zabránit dalšímu

Tab. 2 Různé typy poškození ledvin spojené s chemoterapií či léky podávanými u malignit

Dominantně poškozená část ledvin	Typ poškození	Účinná látka
Renální vaskulatura	Hemodynamicky způsobená AKI	Interleukin 2, denileukin Denileukin difitox
	Trombotická mikroangiopatie	Bevacizumab, inhibitory tyrosinkinázy (imatinib, dasatinib) Gemcitabin, cisplatina Mitomycin C, interferon Kalcineurinové inhibitory
Glomeruly	Minimální změny glomerulů	Interferon Pamidronát
	Fokálně segmentální glomeruloskleróza	Interferon Pamidronát, zolendronát
Tubulointersticiu	Akutní tubulární nekróza	Cisplatina, karboplatina, ifosfamid, zolendronát, pentostatin, diaziqon, imatinib, pemetrexed
	Fanconiho syndrom	Cisplatina, ifosfamid, azacitadin, imatinib, pemetrexed
	„Salt wasting nephropathy“	Cisplatina, azacitadin
	„Magnezium wasting syndrome“	Cisplatina, cetuximab, panitumumab
	Nefrogenní diabetes insipidus	Cisplatina, ifosfamid, pemetrexed
	SIADH	Cyklofosfamid, vinkristin
	Krystalová nefropatie	Metotrexát
Akutní tubulointerstiální nefritida	Sorafenib, sunitinib	

AKI – akutní renální poškození; SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

Upraveno podle: Perazella MA. Onco-Nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1713–1721.

růstu nádoru. Problém ale je, že VEGF je produkován podocyty a poté se váže prostřednictvím VEGF receptorů (VEGFRs) především na renální endotel, ale i mesangium a peritubulární kapiláry. Jeho produkce je důležitá pro správné fungování všech těchto buněk, včetně jejich regenerace a obnovy. Do značné míry se také podílí na integritě a správné funkci interpodocytární membrány (slit diafragmy). Podání inhibitorů VEGF tedy logicky vede k poškození ledvin, které se nejčastěji manifestuje jako nově vzniklá nebo zhoršující se hypertenze a rozvoj AKI. Tíže hypertenze může do určité míry vypovídat o efektivitě protinádorového účinku, a tak se nedoporučuje léčbu vysazovat, ale intenzivně léčit pomocí antihypertenziv (De Stefano, 2011). Během léčby také dochází k vzestupu proteinurie, která ale nemívá nefrotický ráz. V histologii lze pozorovat edém endotelu, vakuolizaci a odloupení endotelií a zároveň disrupce v oblasti interpodocytární membrány. Kromě těchto změn se mohou objevit typické známky TMA. K poškození ledvin dochází až u 50 % nemocných, kteří jsou léčeni bevacizumabem (monoklonální protilátka proti VEGF). Z dalších inhibitorů VEGF jmenujme ještě ranabizumab (monoklonální protilátka), dasatinib (inhibitor rodiny Src kináz) a sorafenib, sunitinib, pazopanib a axitinib (inhibitory VEGF receptorů).

### Gemcitabin

Gemcitabin patří mezi pyrimidinové antagony a používá se v léčbě řady malignit, jako jsou např. karcinomy plic, pankreatu, močového měchýře a prsu. Jeho podávání může být spojeno s poškozením ledvin charakteru TMA způsobující různý stupeň AKI. Jde o relativně vzácnou komplikaci, kde se za rizikový faktor považuje předchozí předléčení nemocných mitomycinem C. Reparační renální funkce je velmi variabilní a závisí na celkové podané dávce, přičemž zhruba třetina postižených zůstane závislá na dialýze. Plazmaferézy nebývají v léčbě tohoto typu TMA příliš účinné.

### Interferony

Interferony jsou přirozeně zapojeny do obrany organismu před patogeny, jako jsou viry, paraziti či bakterie, stejně tak i do obrany před nádorovými buňkami. Interferon  $\alpha$  (INF $\alpha$ ) a interferon  $\beta$  (INF $\beta$ ) redukuje replikaci virů a syntézu některých proteinů, interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) aktivuje makrofágy a buňky hlavního histokompatibilního systému (MHC). Největší uplatnění v současné medicíně má INF $\alpha$ , který se užívá nejen při léčbě chronických virových hepatitid, ale je důležitou součástí léčby některých solidních tumorů či mnohočetného myelomu. Chronické podávání kteréhokoli INF může vést k renálnímu poškození, které se projevuje zejména poškozením podocytů. Přesný mechanismus poškození podocytů není jasný, ale INF pravděpodobně zasahují do metabolických pochodů podocytů a zvyšují expresi antigenů (MHC) II. třídy na svém povrchu spolu s aktivací makrofágů. Terapie zejména INF $\alpha$  je spojována s rozvojem nefrotického syndromu na podkladě MCN. Po vysazení terapie INF a zahájení kortikoterapie došlo u většiny nemocných k rychlému vymizení proteinurie. Popsány jsou i případy s rozvojem FSGS jak po podání INF $\alpha$ , tak INF $\beta$ . U tohoto typu poškození ledvin byla pozorována velmi vysoká proteinurie (až 42 g/den!), a i častější výskyt AKI. Specifickým typem FSGS pak je kolabující forma, která byla pozorována po všech typech podávaných INF, odpověď na léčbu steroidy a vysazení INF bývá ale u této formy postižení nekonzistentní.

### Cisplatin

Cisplatin je velmi často užívaným cytostatikem v léčbě řady karcinomů a sarkomů, účinná bývá i u lymfomů. Nefrotoxicita a pří-

padně i ototoxicita jsou plně závislé na podané dávce a individuální vnímavosti pacienta k léčbě. Cisplatin způsobuje nekrózu buněk či jejich apoptózu a může postihovat různé části ledvin (arterioly, glomeruly, ale zejména tubulární buňky). Poškození tubulů se může manifestovat různými formami tubulární dysfunkce, ale může vést i k AKI. Díky chloridu navázanému v *cis*-pozici molekuly platiny dochází k snadnému pronikání látky do nitra tubulárních buněk, kde pak spouští řadu patologických pochodů (aktivaci kaspáz, cyklin-dependentních kináz, signální cesty p53 i aktivaci mitogen-aktivujících proteinkináz). Výsledkem aktivace těchto signálních cest je zánět a oxidační stres tubulárních buněk a také ischemie cévních struktur ledviny.

Spektrum tubulopatií po terapii cisplatinou je velmi široké a může zahrnovat jak postižení proximálního tubulu (plně vyvinutý Fanconioho syndrom či „salt wasting nephropathy“), tak postižení distálního tubulu (porucha reabsorpce magnézia s těžkou hypomagnezémií či plně vyvinutý diabetes insipidus). Rozvoj AKI po terapii cisplatinou bývá nejčastěji způsoben akutní tubulární nekrózou nebo rozvojem TMA. Mezi základní preventivní opatření patří dostatečná hydratace nemocného před zahájením léčby a zajištění dostatečné diurézy, někdy i za pomoci forsírované diurézy či hypertonických roztoků. Amifostin je analog glutathionu, který snižuje toxicitu cisplatinu, jeho podávání ale bývá spojeno s nauzeou a zvracením. Tam, kde to lze, je vhodné podat méně nefrotoxicke deriváty platiny, jako je karboplatin či oxaliplatin.

### Ifosfamid

Ifosfamid patří, podobně jako cyklofosfamid, mezi alkylační cytostatika, ale na rozdíl od cyklofosfamidu se metabolizuje na mnohem toxičtější metabolit chloracetaldehyd, který poškozuje tubulární buňky. Mezi nejčastější tubulopatie pozorované po podání ifosfamidu patří Fanconioho syndrom a nefrogenní diabetes insipidus. Pokud dojde k rozvoji AKI, bývá často reverzibilní. Chronické poškození ledvin s proximální tubulopatií je popisováno zhruba u 1 % léčených nemocných, ve 20 % případů dochází k trvalé fosfaturii, která může vést až k rozvoji osteomalacie. Rizikové faktory pro rozvoj renálního poškození zahrnují předchozí léčbu cisplatinou, kumulativní dávku ifosfamidu > 90 g/m<sup>2</sup> a preexistující renální poškození. Léčba je pouze symptomatická.

### Pemetrexed

Pemetrexed patří mezi antimetabolity a inhibuje enzymy účastnící se syntézy purinů/pyrimidinů a tímto mechanismem blokuje syntézu DNA nádorových buněk. Využívá se v léčbě maligních mezoteliomů a ne-malobuněčných tumorů plic. Pemetrexed se ze 70–90 % vylučuje nezměněný ledvinami, a proto se snáze dostává do buněk proximálního tubulu, kde je polyglutaminizován, a tímto mechanismem se zvyšuje jeho intracelulární koncentrace. To vede k poruše metabolismu kyseliny listové s následným poškozením syntézy RNA/DNA.

Po opakovaném podání pemetrexedu byly popsány různé typy renálního postižení, mezi nejčastější patří akutní tubulární nekróza, akutní tubulointersticiální nefritida (TIN), nefrogenní diabetes insipidus či renální tubulární acidóza.

### Cetuximab

Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Užívá se v léčbě různých epiteliálních malignit (kolorektální tumory, nádory krku a hlavy, prsu a plic). Zvýšená aktivita EGF u těchto tumorů redukuje apoptózu a tímto způsobem usnadňuje růst nádorů. Poměrně častým

nežádoucím účinkem léčby cetuximabem je rozvoj hypomagnezémie. Ta je způsobena poruchou zpětného vstřebávání magnézia v distálním tubulu, které je zčásti závislé na EGFR (zprostředkováno TRPM6 receptorem). Výskyt významné hypomagnezémie je popisován až u poloviny léčených nemocných, u všech pak lze zaznamenat určitý pokles koncentrace Mg (i když u některých jde jen o relativní pokles s ještě normálními sérovými koncentracemi). Hypomagnezémie bývá často doprovázena i hypokalémií a hypokalcémií. Rizikovými faktory pro rozvoj těžší hypomagnezémie jsou vyšší věk nemocných, délka trvání terapie a vstupní koncentrace Mg. Léčba vyžaduje intravenózní aplikaci Mg, jelikož perorální substituce nebývá dostačující a je navíc často spojena s průjmy.

Další inhibitory EGF, jako např. panitumumab, vyvolávají hypomagnezémii také, i když v menší míře.

### Metotrexát

S nefrotoxitou metotrexátu (MTX) se setkáváme zejména po jeho podávání ve vysokých dávkách (1–12 g/m<sup>2</sup>), které se používají zejména v léčbě lymfomů. Dlouhodobě podávané malé dávky (jako např. u revmatických onemocnění) nefrotoxické nebývají. Metotrexát a jeho metabolit 7-OH MTX jsou filtrovány glomeruly a k jejich precipitaci ve formě krystalů dochází v distálním tubulu. Akutní poškození ledvin je způsobeno nejen mechanickou obstrukcí krystalů, ale u zvýšeným sklonem k apoptóze tubulárních buněk způsobené vzestupem reaktivních forem kyslíku v důsledku poklesu aktivity adenosin deaminázy. Akutní poškození ledvin se vyskytuje asi u 1,8–12 % léčených nemocných. Mezi rizikové faktory rozvoje AKI patří volumová deplece se sníženým výdejem moči, kyselé pH moči a preexistující renální postižení s GF < 60 ml/min. Předéjit formování krystalů v distálním tubulu lze tedy dostatečnou hydratací, alkalizací moči a podáváním leucovorinu 24–36 hodin po podání MTX. Plazmatickou koncentraci MTX lze měřit a pokud dojde při vysokých koncentracích MTX k AKI, je možné použít high-flux dialýzu, která odstraní značnou část volně cirkulujícího MTX. Problémem je ale jeho silná vazba na proteiny a v intersticiu, a tudíž rebound po skončení dialýzy. Jako velmi účinná prevence renálního poškození se jeví glukarpidáza, enzym, který odbourává MTX velmi rychle po jeho podání. Je ale rezervována jen pro těžší intoxikace, jelikož její podání může interferovat s účinkem léčby (Patterson, 2010). V ČR ale lék není registrován.

### Kalcineurinové a mTOR inhibitory

Tacrolimus, sirolimus či cyklosporin se v onkologii používají jako léky zabráňující rozvoji GVHD u pacientů po allogenní transplantaci kostní dřeně. Pro akutní renální poškození těmito léky je typické TIN postižení s arteriolopatií, nicméně občas můžeme pozorovat i vznik typické TMA či glomerulárního poškození. Jedním z klíčových mechanismů vzniku endoteliálního poškození je pokles produkce prostaglandinu I<sub>2</sub> cyklosporinem s následným snížením koncentrace NO v cévní stěně. Inhibitory m-TOR se také používají v léčbě renálního karcinomu a kromě projevů TMA byly u vnímavých jedinců popsány i další typy poškození ledvin, mezi něž patří zejména FSGS a MCN, které se projevují někdy i významnou proteinurií. Kromě glomerulárního poškození se na proteinurii může podílet i porucha zpětné resorpce proteinů poškozenými tubuly. U zvířecích modelů byla po podání sirolimu pozorována

také zvýšená tvorba intratubulárních válců spolu se zvýšenou proliferací epiteliálních buněk. Spekuluje se také o tom, že zde dochází ke zvýšené expresi VEGF v podocytech (Izzedine, 2005).

### Podávání bisfosfonátů a renální postižení

Bisfosfonáty nepatří mezi cytostatika, ale často se onkologickým nemocným podávají. Pamidrinát patří mezi bisfosfonáty podávané při metastatickém kostním poškození nemocných s mnohočetným myelomem, ale i u jiných malignit. Tento lék ale může způsobit poškození ledvin kolabující formou FSGS či rozvojem nefrotické proteinurie na podkladě MCN. U lehčích forem postižení může po vysazení léku dojít k normalizaci močových nálezů. Při delším podávání a zejména v případech, kdy se dává nemocným se sníženou GF, může dojít k ireverzibilnímu poškození ledvin. Důvodem je to, že pamidrinát je silně navázaný na kostní struktury a plazmatické bílkoviny a i po vysazení dochází k jeho dlouhodobému uvolňování. A jelikož dominantní cesta jeho vylučování je renální, může se kumulovat a poškozovat ledviny. Zolendronát způsobuje zejména tubulární poškození i s mírnou formou obstrukce, glomerulární léze nevyvolává.

### Další látky vyvolávající možné postižení ledvin

Postižení ledvin po podávání antracyklinových derivátů je dlouho známo a využívá se i výzkumně u myších modelů (andriamycinová nefropatie). U lidí byl po podání doxorubicinu nebo daunorubicinu popsán rychlý rozvoj nefrotického syndromu způsobený MCN či kolabujícími formami FSGS. Mediátorem renálního poškození je zřejmě receptor RAGE na povrchu podocytů, na který se doxorubicin váže a spouští oxidační stres.

Poškození ledvin bylo popsáno i po některých dalších látkách. Filgrastin (růstový faktor pro granulocyty) může vyvolat proteinurii a mikrohematurii, pegfilgrastin (peglyovaný filgrastin) zase může vést ke vzniku srpkovité glomerulonefritidy. Po podání ipilimumabu (anti-CTLA 4) nemocným s maligním melanomem byl zase zaznamenán vznik lupus-like nefritidy.

### Literatura

- Flombaum CD. Nephrotoxicity of chemotherapy agents and chemotherapy administration in patients with renal disease. In: Cohen EP (ed). Cancer and the kidney. The frontier of nephrology and oncology. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2011:115–176.
- Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int* 2013;84:34–44.
- Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510–1517.
- Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1137–1143.
- Perazella MA. Onco-Nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1713–1721.
- Wallace E, Lyndon W, Chumley P, et al. Dasatinib-induced nephrotic-range proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):1026–1031.
- Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post transplantation proteinuria and sirolimus. *N Engl J Med* 2005;353:2088.
- Sasaki K, Anderson E, Shankland SJ. Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with cetuximab, an epidermal growth factor receptor inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2013;61:988–991.
- De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1207–1213.
- Patterson DM, Lee SM. Glicarpidase following high-dose methotrexate: Update on development. *Expert Opin Biol Ther* 2011;10:105–111.
- Valentine C, Hebert LA. Paraneoplastic glomerulopathies. In: Cohen EP (ed). Cancer and the kidney. The frontier of nephrology and oncology. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2011:53–72.

## Účinnost rituximabu u ANCA-asociované vaskulitidy ve srovnání se standardní indukční a udržovací léčbou

Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417–427.

Cyklofosfamid v kombinaci s kortikosteroidy byl po více než 40 let standardní indukční léčbou ANCA-asociované vaskulitidy (granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy). Dvě nedávno publikované randomizované kontrolované studie (RAVE – Stone et al., 2010 a RITUXVAS – Jones et al., 2010) ale prokázaly, že rituximab navodí remisi stejně účinně jako cyklofosfamid i u pacientů se závažnou ANCA-asociovanou vaskulitidou (AAV). U pacientů s relapsem AAV byl rituximab dokonce účinnější (Stone et al., 2010). Na základě těchto studií byl rituximab registrován v USA i Evropě k indukci remise u pacientů se závažnou formou AAV.

Až u 50 % pacientů s AAV (významně častěji pacienti s granulomatózou s polyangiitidou), u nichž se vyvine po indukční léčbě remise onemocnění, se do pěti let objeví relaps onemocnění, vyžadující opakovaní indukční léčby cyklofosfamidem. S kumulativní dávkou cyklofosfamidu narůstá jeho chronická toxicita (zejména riziko sekundárních malignit). Pacienti v rituximabové větvi studie RAVE, u nichž se vyvinula remise onemocnění, byli od 6. do 18. měsíce sledování pouze na placebo, tedy bez aktivní imunosupresivní léčby. Pacienti vstupně léčení cyklofosfamidem, naproti tomu dostávali po skončení indukční léčby jako udržovací léčbu azathioprin. V komentované práci srovnávali autoři dlouhodobou účinnost a bezpečnost obou srovnávaných terapeutických režimů.

Do studie RAVE byli zařazeni pacienti se závažnou formou AAV s pozitivitou protilátek proti proteináze 3 nebo myeloperoxidáze birminghamským skórem aktivity modifikovaným pro Wegenerovu granulomatózu (BVAS/WG – rozmezí hodnot 0–63) alespoň 3. Závažné onemocnění bylo definováno jako postižení vitálně důležitých orgánů (zejména plic a ledvin), které způsobovalo bezprostřední ohrožení funkce těchto orgánů nebo života pacientů. K odhadu glomerulární filtrace byla v této studii použita rovnice dle Cockcrofta a Gaulta, k posouzení chronického orgánového poškození index VDI (Vasculitis Damage Index).

V obou větvích studie byly dle protokolu rychle snižovány dávky kortikosteroidů a u pacientů, kteří dosáhli remise, byly kortikosteroidy po 5,5 měsíce kompletně vysazeny. Pacienti v rituximabové větvi dostali v týdenních intervalech čtyři dávky rituximabu (vždy 375 mg/m<sup>2</sup> – tzv. lymfomový protokol) a dále denně místo cyklofosfamidu tabletové placebo. Pacienti v rituximabové větvi, u nichž byla dosažena stabilní remise, byli po vysazení kortikosteroidů bez aktivní imunosupresivní léčby. Pacienti ve větvi se standardní léčbou dostali placebové infuze rituximabu a denně perorální cyklofosfamid v dávce 2 mg/kg s redukcí dávky u pacientů se sníženou renální funkcí. Po dosažení remise byla léčba cyklofosfamidem mezi 3.–6. měsícem ukončena a nahrazena azathioprinem v dávce 2 mg/kg, který byl podáván až do konce 18. měsíce sledování (Stone et al., 2010).

Hlavním srovnávaným parametrem byl podíl pacientů, kteří zůstali v kompletní remisi, tzn. že měli na konci 12. a 18. měsíce

léčby BVAS/WG = 0, nedostávali žádné kortikosteroidy a neměli ani relaps ani jiné známky selhání léčby.

Do studie RAVE bylo v letech 2004–2008 randomizováno celkem 197 pacientů se závažnou formou AAV, z nich 99 bylo randomizováno k léčbě rituximabem a 98 k léčbě cyklofosfamidem a následně azathioprinem. Na konci 18. měsíce sledování zůstávalo v původním léčebném režimu (aniž by u nich došlo k časnému selhání léčby, relapsu nebo porušení protokolu) 62 % pacientů vstupně léčených rituximabem a 64 % pacientů vstupně léčených cyklofosfamidem.

V rituximabové větvi dosáhlo do konce šestého měsíce kompletní remisi 64 % pacientů, v kompletní remisi zůstalo na konci 12. měsíce 48 % a na konci 18. měsíce 39 % pacientů. V cyklofosfamidové větvi dosáhlo do konce šestého měsíce kompletní remise 53 % pacientů, v kompletní remisi zůstávalo na konci 12. měsíce léčby 39 % a na konci 12. měsíce léčby 33 % pacientů. Rituximab nebyl v tomto režimu ve srovnání s cyklofosfamidem horší (bylo dosaženo non-inferiority), ale nebyl lepší (nebylo dosaženo superiority). Mezi oběma větvemi nebyly významné rozdíly ani co se týče (jakékoli) remise, délky trvání remise, počtu a závažnosti relapsů, BVAS/WG ani VDI.

Kompletní remise se vyvinula v některém okamžiku studie mezi začátkem léčby a 18. měsícem u 74 % pacientů (77 % v rituximabové větvi a 71 % v cyklofosfamidové větvi). Střední trvání remise bylo v obou terapeutických větvích podobné. V rituximabové větvi se vyvinul u 32 % z pacientů, kteří se po léčbě dostali do kompletní remise, do konce 18. měsíce relaps onemocnění s průměrnou dobou do jeho vzniku (remission-free interval) 176 dní. Ve větvi léčené cyklofosfamidem a azathioprinem se vyvinul do konce 18. měsíce relaps u 29 % pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, s průměrnou dobou do vzniku relapsu 142 dní (rozdíl mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný).

Pacienti s pozitivitou protilátek proti proteináze 3 měli statisticky vysoce významně vyšší riziko vzniku relapsu než pacienti s protilátky proti myeloperoxidáze ( $p < 0,001$ ) a pacienti s granulomatózou s polyangiitidou měli vyšší riziko relapsu než pacienti s mikroskopickou polyangiitidou. Vyšší riziko relapsu měli ve srovnání s nově diagnostikovanými pacienty také pacienti, kteří byli zařazeni do studie pro relaps onemocnění. Největší riziko relapsu měli anti-PR3 pozitivní pacienti s granulomatózou a polyangiitidou, kteří byli zařazeni do studie v době relapsu. Pravděpodobnost relapsu nesusouvisela v této studii s přítomností závažného renálního postižení.

Relaps onemocnění mělo v době zařazení do studie RAVE 101 pacientů. V této podskupině pacientů dosáhlo kompletní remise do konce šestého měsíce 67 % pacientů léčených rituximabem, ale jen 42 % pacientů léčených cyklofosfamidem ( $p = 0,01$ ). Po 12 měsících zůstalo v remisi 49 % pacientů léčených rituximabem, ale jen 24 % pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem ( $p = 0,009$ ), po 18 měsících již nebyl rozdíl mezi skupinou s rituximabem a cyklofosfamidem statisticky významný (v remisi zůstalo 37 % pacientů léčených rituximabem a 20 % pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem) ( $p = 0,06$ ). Pacienti s relabujícím onemocněním léčení vstupně rituximabem měli v průběhu sledování také méně tzv. velkých relapsů jak na konci šestého ( $p = 0,02$ ), tak na konci 12. měsíce ( $p = 0,03$ ); po 18 měsících (tedy v době, kdy se u většiny pacientů léčených rituximabem již normalizovaly počty B-lymfocytů) již rozdíl mezi oběma skupinami opět nebyl statisticky významný.

Zlepšení renální funkce na konci doby sledování bylo u pacientů s renálním postižením v obou větvích srovnatelné (cca o 10 ml/min),

a to přesto, že pacienti léčení rituximabem měli vstupně statisticky významně horší renální funkci (54 vs. 71 ml/min;  $p = 0,01$ ).

K alespoň parciální replaci B-lymfocytů došlo u 21 z 24 pacientů léčených vstupně rituximabem, u nichž se v průběhu sledování vyvinul relaps onemocnění. Průměrná doba mezi znovu se objevením B-lymfocytů v cirkulaci a relapsem onemocnění byla 80 dní, u tří pacientů, u nichž se vyvinul relaps před znovu se objevením B-lymfocytů v cirkulaci, šlo vždy o malý relaps. U pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem, byly B-lymfocyty detekovány v cirkulaci jen u 55 % relabujících pacientů s průměrnou dobou od znovu se objevení B-lymfocytů do vzniku relapsu 102 dní. U šesti pacientů vstupně léčených cyklofosfamidem se vyvinul relaps onemocnění v době, kdy u nich nebyly detekovatelné B-lymfocyty, ve dvou případech šlo o velký relaps.

Vzestup titru ANCA v této studii relaps nepredikoval, ale relapsy byly velmi vzácné u pacientů s nepřítomností B-lymfocytů v cirkulaci a negativitou ANCA (pouze jeden limitovaný relaps u pacientů vstupně léčených rituximabem a jeden limitovaný a jeden velký relaps u pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem).

Obě léčebné skupiny se nelišily ve výskytu závažných nežádoucích účinků, v obou větvích došlo ke dvěma úmrtím. Pacienti léčení rituximabem měli ale ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem významně méně epizod (5 vs. 23;  $p < 0,001$ ) závažné leukopenie ( $< 3\ 000$  leukocytů/mm<sup>3</sup>). Obě skupiny se nelišily ve výskytu závažných infekcí, pacienti v rituximabové větvi ale měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem a azathioprinem významně méně často pneumonii (4 vs. 11 epizod;  $p = 0,03$ ). Leukopenie vedla v cyklofosfamidové větvi k častějším úpravám dávky léků než ve větvi rituximabové, nebyla však spojena s výskytem závažných infekcí ani pneumonie. Pacienti v obou větvích se nelišili ani v hodnotách IgG a nebyl zjištěn ani vztah mezi koncentracemi IgG a závažnými infekcemi. Mezi 6.–18. měsícem léčby se ani v jedné skupině nevyšly nově diagnostikovaný maligní nádor.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Pacienti léčení vstupně jedním cyklem rituximabu měli tedy i po 18 měsících sledování srovnatelnou prognózu s pacienty vstupně léčenými cyklofosfamidem s následnou udržovací léčbou azathioprinem, a to přesto, že pacienti vstupně léčení rituximabem, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění, byli více než rok bez aktivní imunosupresivní léčby.*

*Riziko relapsu bylo velmi nízké u pacientů s negativitou ANCA a nepřítomností B-lymfocytů v cirkulaci, pacienti léčení rituximabem před replací B-lymfocytů prakticky vůbec nerelabovali. Preemptivní léčba rituximabem, která pacienty udržuje v dlouhodobé depleci B-lymfocytů, je opravdu spojena s velmi nízkým rizikem relapsů. Dosud nepublikovaná francouzská randomizovaná kontrolovaná studie MAINRITSAN ukázala, že pacienti preemptivně léčení rituximabem mají ve srovnání s pacienty léčenými azathioprinem statisticky vysoce významně nižší riziko velkých relapsů (5,2 % vs. 25,4 %). Vzhledem k vysokému riziku relapsů u pacientů s pozitivitou anti-PR3 protilátek a zejména u podskupiny pacientů s anti-PR3 protilátkami, kteří už jednou relabovali, by zejména u těchto pacientů měla být zvážena udržovací léčba rituximabem a lze očekávat, že by mohla být na základě citované francouzské studie v blízké době regulačními orgány schválena.*

*Léčba jedním cyklem rituximabu byla ve srovnání s léčbou cyklofosfamidem a azathioprinem spojena s menším rizikem leukopenie a pneumonie, jinak se ale obě léčebné větve ve výskytu infekcí ani jiných závažných nežádoucích účinků nelišily.*

*K hlavním přednostem komentované studie patří její úplné zaslepení (placebové infuze rituximabu ve větvi randomizované k cyklofosfamidu a placebové tablety cyklofosfamidu ve větvi randomizované k rituximabu) a časné vysazení kortikosteroidů, které umožnilo dosažené efekty a nežádoucí účinky dát jednoznačně do souvislosti s rituximabem nebo cyklofosfamidem a azathioprinem. Počet relapsů byl ve studii pravděpodobně právě i v souvislosti s časným a úplným vysazením kortikosteroidů poměrně vysoký, ale nebyl výrazně vyšší než v předchozích randomizovaných kontrolovaných studiích u vaskulitidy se standardní medikací. Komentovaná studie jasně ilustruje vysoké riziko relapsů u pacientů léčených standardní udržovací léčbou a u pacientů po odeznění účinku jednorázového cyklu rituximabu a opět naznačuje důležitost alternativní udržovací léčby. Optimální udržovací léčbou je v této chvíli opakované podávání rituximabu, i když riziko relapsů a způsob jejich léčby po ukončení dvouletého cyklu udržovací léčby rituximabem zatím zůstává nejistý.*

*Nedostatkem studie bylo nezařazení některých významných podskupin AAV: pacientů s méně závažnými, ale často torpidními a terapeuticky špatně ovlivnitelnými formami AAV, ANCA negativních pacientů, pacientů s krvácením do plic vyžadujících umělou plicní ventilaci a pacientů s pokročilou renální insuficiencí (sérová koncentrace kreatininu  $> 354$   $\mu\text{mol/l}$ ). Srovnatelná účinnost rituximabu a cyklofosfamidu/azathioprinu v těchto podskupinách tak zůstává nejistá.*

*Jaké je tedy současné místo rituximabu v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy (Alberici, 2013)? Cyklofosfamid a kortikosteroidy zůstávají standardní indukční léčbou nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy, pokud není cyklofosfamid z nějakého důvodu kontraindikován (např. pro současně probíhající infekci, nebo z důvodu ochrany fertility před event. budoucí graviditou). Rituximab je v této situaci srovnatelně účinnou, ale ekonomicky nákladnější alternativou. Na druhé straně u pacientů s relapsem AAV je rituximab účinnější než cyklofosfamid a léčbu cyklofosfamidem lze zvažovat pouze u pacientů s dobrou primární odpovědí na cyklofosfamid a prvním relapsem s dosud malou kumulativní dávkou cyklofosfamidu. Rituximabem by měli být léčení všichni pacienti s opakovanými relapsy a onemocněním refrakterním na cyklofosfamid a také pacienti ve vysokém riziku malignity pro již vysokou kumulativní dávku cyklofosfamidu a pacienti cyklofosfamid netolerující. Tzv. revmatoidní protokol ( $2 \times 1$  g rituximabu, vstupně a po dvou týdnech) je pravděpodobně přes nižší dávku stejně účinný jako tzv. lymfomový protokol ( $4 \times 375$  mg/m<sup>2</sup> v týdenních intervalech). Současné podávání rituximabu a cyklofosfamidu by mělo být vyhrazeno jen pro výjimečné situace (velmi agresivní onemocnění, snaha snížit dávky kortikosteroidů). Udržovací léčba rituximabem nevyžaduje žádnou další imunosupresi a i dávky kortikosteroidů by měly být přinejmenším minimalizovány.*

*Lze očekávat, že další studie přinesou další upřesnění indikací a způsobu podávání rituximabu (zejména udržovacího režimu a jeho délky) a event. ukáží bezpečnost a účinnost dalších biologických léků (belimumab v udržovací léčbě je nyní testován v randomizované kontrolované studii fáze 3). Lze jen doufat, že se pokroky v léčbě AAV odrazí ve zlepšení její dlouhodobé (dosud ne zcela uspokojivé) prognózy.*

## Literatura

- Alberici F, Jayne D. Impact of rituximab trials on the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi: 10.1093/ndt/gft318.  
Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.  
Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

## Účinek everolimu u pacientů s angiomyolipomy spojenými s tuberózní sklerózou

Bisler JJ, Kidgswood JC, Razikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahnoud T, Shah G, Lincy J, Lebwohl D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–824.

**T**uberózní skleróza (TS) je autosomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením, vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Růst těchto tumorů je spojen s aktivací mTOR (mammalian target of rapamycin).

V popsané studii byl pacientům s TS podáván rapamycinový derivát, everolimus, který inhibuje aktivaci mTOR. Šlo o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii s everolimem u pacientů s TS s minimálně jedním angiomyolipomem větším než 3 cm v průměru. Studie se zúčastnilo 118 pacientů v průměrném věku 31 let (18–61 let) z 24 center z 11 zemí. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání 10 mg everolimu nebo placebo, 79 pacientů bylo na aktivní léčbě, 39 pacientů na placebo. Byli vyloučeni pacienti, kteří potřebovali urgentní chirurgický zákrok nebo ti, kteří během posledních šesti měsíců prodělali krvácení z angiomyolipomu nebo embolizaci. Intervenci na ledvinách prodělalo 40 % pacientů, 78 % pacientů mělo angiomyolipomy v obou ledvinách a 29 % pacientů mělo alespoň jeden angiomyolipom větší než 8 cm v průměru. Nábor pacientů probíhal od května 2009 do prosince 2010. Medián užívání léku činil 38 týdnů. Koncentrace everolimu byly v průměru 7,63 ng/ml (2. týden) až 9,37 ng/ml (24. týden). Nižší koncentrace byla naměřena u pacientů léčených antiepileptiky.

Primárním cílem bylo sledování změn objemu angiomyolipomů. Jako pozitivní odpověď bylo definováno zmenšení objemu angiomyolipomů o 50 % hodnoceno MR nebo CT vyšetřením, která se prováděla na začátku, za 3, 6 a 12 měsíců. Dále byl sledován vývoj kožních změn. Byly měřeny hladiny VEGF-D a kolagenu IV metodou ELISA na začátku a na konci studie.

Výsledek podávání everolimu byl jednoznačně pozitivní. U 42 % (33) pacientů na everolimem došlo k více než 50% redukci angiomyolipomů, zatímco v placebové skupině u nikoho. Po šesti měsících bylo přítomno více než 30% zmenšení objemu angiomyolipomů u 80 % pacientů na everolimem. U 26 % pacientů na everolimem došlo k významnému zlepšení kožních změn. V everolimové větvi došlo k významnému prodloužení období bez progresu růstu angiomyolipomů. Za 12 měsíců se angiomyolipomy nezvětšily u 25 % pacientů na placebo a u 92 % na everolimem.

Studii nedokončilo 20 pacientů, a to především z placebové větve pro progresi angiomyolipomů nebo komplikace TS (13 pacientů). Ve skupině s everolimem nedokončilo studii sedm pacientů, tři pro nežádoucí účinky; u dvou byla zjištěna těžká hypofosfatémie a u jednoho těžká hypersenzitivní reakce. Mezi nejčastější nežádoucí účinky, které se vyskytovaly asi u 20 % pacientů na everolimem a nevedly k vyřazení ze studie, patřily stomatitida, nasopharyngitida, akné, bolest hlavy, kašel či hypercholesterolemie. Močové a respirační infekce byly dokonce častější u pacientů na placebo (72 % versus 65 %). U 13 % žen došlo k amenoree, u čtyř žen (4/7) došlo ke spontánnímu obnovení menstruace.

Koncentrace VEGF-D klesly na 63 % (z 1 307 na 503 pg/ml) a koncentrace kolagenu IV na 42 % (z 216 na 130 µg/ml). Oba poklesy byly zjištěny jen u pacientů léčených everolimem. Plazmatická

koncentrace VEGF-D a kolagenu IV na začátku studie korelovala s objemem angiomyolipomů. V pozitivní korelaci byl i pokles VEGF-D se zmenšením objemu angiomyolipomů na konci studie. Monitorování markerů VEGF-D a kolagenu IV by mohlo časem nahradit časté monitorování angiomyolipomů magnetickou rezonancí.

Závěrem této studie je, že everolimus je shledán jako jednoznačně účinná léčba angiomyolipomů ledvin, která vede ke zmenšení objemu angiomyolipomů a prodloužení doby, kdy nejsou nutné chirurgické intervence u těchto komplikovaných pacientů s TS. Opakované chirurgické intervence (především embolizace angiomyolipomů) vedou k poklesu funkční tkáně ledvin a postupně k poklesu renálních funkcí. U pacientů došlo i ke zlepšení kožních projevů typických pro TS. Nežádoucí účinky everolimu byly obdobné jako u jiných pacientů a nevyžadovaly, aby bylo podávání léku ukončeno.

### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

*Tuberózní skleróza je autosomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením, vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Incidence při narození se odhaduje na 1 : 5 800. Rodinná anamnéza bývá často negativní, nové mutace jsou zodpovědné za více než 70 % případů TS. Tuberózní skleróza je geneticky heterogenní onemocnění, genovým podkladem jsou mutace v genech TSC1 (9. chromosom) a TSC2 (16. chromosom). Oba geny TSC1 a TSC2 působí jako tumor-supresorové geny, jsou intracelulárně ve vzájemném spojení a inhibují dráhu mTOR.*

*U 80 % pacientů nacházíme kožní změny – hypomelanotické skvrny, obličejové angiofibromy, plastické světlé névy, pendulující fibromy, fibromy nehtových lůžek. Častým nálezem je rhabdomyom srdce, často již prenatalně, který našťáství v dětství většinou spontánně regreduje. V dětském věku dominuje neurologické postižení projevující se epilepsií, poruchami chování a často určitou mentální retardací. Na MR mozku jsou popisovány subependymální hamartomy, kortikální tuberkula, subependymální obrovskobuněčný astrocytom. U dospělých žen s dechovými obtížemi je nutno myslet na možnost lymfangiomyomatózy plic.*

*Angiomyolipomy ledvin se nacházejí u 80 % pacientů starších než 10 let, obvykle jsou mnohočetné a bilaterální. Jsou nejčastější příčinou úmrtí u dospělých pacientů s TS. Klinicky se mohou projevit především krvácením (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení), většinou až po 18. roce věku. Mezi indikace k chirurgickému zákroku patří významné retroperitoneální krvácení, velikost angiomyolipomů (obvykle velikost > 4 cm) a suspektní přítomnost karcinomu ledvin. Opakované resekce angiomyolipomů jsou nahrazovány embolizací přírodních cév k angiomyolipomům.*

*Již dříve proběhly dvě menší studie se sirolimem u pacientů s TS a s angiomyolipomy ledvin (Dabora et al., 2011; Davies et al., 2011). V předchozích studiích byly na menším počtu pacientů testovány různé dávky everolimu (5 mg nebo 10 mg denně) nebo i možnost podávání jedenkrát týdně (30–70 mg). Za 12 měsíců došlo k významné redukci objemu angiomyolipomů u denního i týdenního podávání. V americké studii došlo za 52 týdnů k téměř 30% redukci objemu angiomyolipomů. V druhé menší anglické studii se 16 pacienty došlo během dvou let ke zmenšení angiomyolipomů u všech pacientů a u 50 % pacientů k více než 30% redukci objemu. Dále proběhla velká mezinárodní studie EXIST-1 primárně zaměřená na pacienty s obrovskobuněčným subependymálním astrocytosem (SEGA), jehož růst může vést*

k hydrocephalu a úmrtí pacientů (Franz et al., 2013). U 35 % pacientů v této studii došlo k minimálně 50% redukcí objemu SEGA. Sledování angiomyolipomů ledvin bylo sekundárním parametrem a u 53 % pacientů došlo ke zmenšení angiomyolipomů. V této studii bylo ze všech pacientů 87 % dětí.

Popisovaná studie EXIST-2 s everolimem byla největší prospektivní, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie zahrnující pacienty s TS a angiomyolipomy. Tato studie jednoznačně prokázala pozitivní ovlivnění růstu angiomyolipomů ledvin u dospělých pacientů s TS. Nyní je možné i v České republice požádat o podávání everolimu u pacientů s TS a minimálně jedním angiomyolipomem ledvin větším než 3 cm při hodnocení MR. Pro tuto indikaci a pro SEGA je jeho podávání schváleno. Léčba stojí okolo 100 000 Kč měsíčně a je plně hrazena pojišťovnou. Otázkou je, jak dlouho tuto léčbu podávat. Studie EXIST-2 trvala prakticky jeden rok, delší anglická studie dva roky. Pravděpodobně je ale léčbu výhodně podávat, pokud při sledování MR nedojde k růstu angiomyolipomů. Kontrolní MR ledvin je vhodné provádět za 3, 6 a 12 měsíců od zahájení léčby, následně pravděpodobně po šesti měsících. Pacienti jsou většinou sledováni urology, kteří ale mají malou zkušenost s imunosupresivní terapií, proto bude určitě výhodnější, když bude léčbu řídit nefrolog ve spolupráci s urology.

Nutná je pravidelná kontrola koncentrací everolimu i anti-epileptik. Nežádoucí účinky, jako stomatitidy, akné, hypercholesterolemie, infekční komplikace, byly obdobné jako v jiných indikacích everolimu a většinou nevedly k nutnosti přerušení léčby. Otázkou je i vzniklá amenorea, která bývá často přechodná. Na druhou stranu, řada pacientek s TS má kognitivní deficit a o založení rodiny neuvažují. Pokud pacientka chce založit rodinu a není u ní přítomno SEGA nebo velký angiomyolipom ledvin, raději o léčbě uvažujeme až po těhotenství.

Závěrem tato studie jednoznačně potvrdila pozitivní vliv everolimu na růst angiomyolipomů ledvin. Uvidíme, jak tato léčba zlepší kvalitu života pacientů s TS a prodlouží dobu bez nutné dialýzy a transplantace, které jsou u TS pacientů spojeny s dalšími komplikacemi.

#### Literatura

Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One* 2011;6:e23379.

Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011;17:4071–81.

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125–132.

## Vegetariánská nízkobílkovinná dieta suplementovaná ketoanalogy: léčebná varianta pro vybrané, nebo možnost pro všechny?

Piccoli GP, Ferraresi M, Deagostini MC, et al. Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many? *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28:2295–2305.

Nízkobílkovinná dieta, event. doplněná ketoanalogy esenciálních aminokyselin představuje opakovaně deklarovanou součást konzervativní léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Její realizace však vyžaduje nejenom zkušený nutriční tým s nabídkou přijatelného dlouhodobého jídelníčku, ale i aktivní

spolupráci pacientů motivovaných zlepšením metabolického stavu a oddálením terminálního selhání ledvin. Motivace nemocných může být snížena neúplnou informací některých lékařů, především dialyzačních středisek, a také nedostatkem kvalifikovaných nutričních terapeutek. Rovněž dlouhodobé dodržování omezující diety, i když individuálně upravené dle chuťových zvyklostí, může představovat u některých nemocných překážku v jejich životní prioritě plného žaludku. Pozitivní výsledky dietních studií byly získány v zemích, kde stravovací kultura a kulinářství je na vysoké úrovni (Francie, Itálie, Čína, Indie, Thajsko, Malajsko, Mexiko, Brazílie, Maďarsko, ale i ČR). Naopak v zemích fast-foodu (USA, UK) či velkých steaků (Austrálie, Nový Zéland, Argentina) se nízkobílkovinná, částečně vegetariánská dieta příliš neujala.

Komentovaná observační kohortová studie pochází z nutričního centra v Turínu zaměřeného na sledování a nutriční péči o nemocné s chronickým selháním ledvin (CKD) stadia III–V. Do sledovacího protokolu bylo zařazeno v letech 2007–2011 celkem 2 500 pacientů, z nichž do skupiny vegetariánské nízkobílkovinné diety doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) bylo vybráno 139 nemocných s mediánem věku 70 let ve stadiu CKD IV a V s vysokou prevalencí (79%) komorbidit. Studie byla ukončena u 47 nemocných zahájením dialyzační léčby či přáním ukončit dietu ve 14 případech. Ve skupině byla nízká mortalita (4 %) a v šesti- a dvanáctiměsíčním sledování bylo zjištěno zpomalení progresu renálního onemocnění měřené CKD-EPI. Dieta obsahovala 0,6 g proteinu/kg TH/den, převážně vegetariánského složení, a byla doplněna denní dávkou KA 1 tbl/10 kg TH. Dietní schéma vycházelo z italské modifikace diety dle Barsottiho a Giovanenetiho s restrikcí fosforu a sodíku. Ke zvýšení compliance byla třikrát týdně dieta doplněna jedním standardním jídlem dle společného výběru nemocného a nutriční terapeutky. Laboratorní a klinická data byla stanovena na začátku, po jednom měsíci (adaptace) a dále vždy v měsíčních intervalech. Glomerulární filtrace byla kalkulována dle Cockcrofta a Gaulta, MDRD a CKD-EPI. Statistické hodnocení bylo provedeno metodami deskriptivní a logistické regresní analýzy. Důvody ukončení vegetariánské diety nebyly sice v žádném případě gastrointestinální komplikace, ale přesto tak učinilo po jednom roce diety při dosud stabilním klinickém a laboratorním stavu pro její relativní monotónnost a nutnost přípravy s doplněním většího množství tablet 14 pacientů. Většina z nich přešla na standardní nízkobílkovinnou nevegetariánskou dietu s příjmem proteinů v rozmezí 0,6–0,8 g/kg/den. Jeden pacient si nově vybral dietu typu ajurveda. Z hlediska laboratorního byla pozoruhodná vyrovnaná acidobazická rovnováha u všech nemocných s minimální substitucí bikarbonátu, normokalemie a nízké hodnoty fosforu.

Za článkem je krátký komentář prof. Meguida El Nahase, který není jednoznačným příznivcem nízkobílkovinných diet a který potvrzuje známou skutečnost, že britská a italská kuchyně a dietní zvyklosti se velmi liší a že velký význam v compliance a adherenci mají i národní dietní zvyklosti.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Užití nízkobílkovinné diety (NBD) jako terapeutické možnosti u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) má dlouhou historii. Prvně ji popsal Lionel S. Beale již v roce 1869 a experimentálními studiemi ji potvrdil Millard Smith v roce 1926. V 50. letech minulého století pak tuto modifikovanou dietu používal Thomas Addis. Největšího rozvoje bylo dosaženo v 60. letech, kdy C. Giordano a S. Giovannetti obohatili nízkobílkovinnou dietu o esenciální aminokyseliny a následně jejich ketoanalogy

(KA). Užití kombinace nízkobílkovinné diety s KA umožňuje dlouhodobou metabolickou kompenzaci a může významně přispět ke zpomalení progresu renálního onemocnění. Opakovaně byly potvrzeny pozitivní výsledky u nemocných nediabetiků i diabetiků. Modifikovaná dieta významně pozitivně ovlivňuje kalcio-fosfátový metabolismus a většina pacientů má normální či pouze lehce zvýšené hodnoty PTH. Je ovlivněna periferní inzulínová rezistence, hyperlipidémie, hypertenze a acidobazická rovnováha. Normalizace metabolické acidózy umožňuje dlouhodobě vyrovnaný proteinový metabolismus, a tedy i optimální metabolické využití sníženého množství bílkovin v dietě. Dieta má nižší obsah sodíku, draslíku a fosforu, je normoenergetická a specificko-dynamický (termický) účinek přijímaných proteinů je minimální. Tak může dojít i k účinné transaminaci podávaných keto- a hydroxyanalog esenciálních aminokyselin. Při podávání nízkoproteinové diety klesá v moči titrovatelná acidita i poměr NAG/kreatinin a TGF $\beta$ /kreatinin. Při vegetariánské dietě se může měnit vylučování a frakční exkrece sodíku a draslíku i vylučování endotelinu a aldosteronu.

S rozvojem dialyzační techniky a kapacity v 80. a 90. letech minulého století se objevila otázka, zda je tento způsob léčby i nadále výhodný a měl by se pravidelně užívat, neboť vedle pozitivních nálezů byly zjištěny i nemocní, kteří NBD s KA netolerovali. Při metaanalytickém hodnocení 46 studií u nediabetiků Fouque a následně Pan ve 26 studiích u diabetiků prokázali převážně pozitivní výsledky, stabilizaci metabolického stavu, pokles proteinurie, zlepšení hyperglykémie a průměrné oddálení zahájení dialyzační léčby až o jeden rok ve srovnání s kontrolními skupinami bez dietní intervence. Rozsáhlá studie MDRD sice v první analýze jednoznačný dopad na progresi renální insuficience neprokázala, ale při následném podrobnějším hodnocení bylo zřejmé nedostatečné ambulantní dodržování skutečného nízkého příjmu proteinů. Příčiny diskrepance mezi výsledky jednotlivých studií mohou být způsobeny nestandardností definice pojmu nízkobílkovinná dieta (příjem proteinů se ve studiích pohyboval v rozmezí 0,28–0,80 g/kg TH/den). Navíc se většinou jednalo o deklarované množství příjmu proteinů, které se zcela nekrylo s vyloučeným množstvím močovin (dusíku) a skutečný příjem proteinů je dle našich dlouholetých zkušeností téměř vždy o 10–30 % vyšší. Také příjem ketoanalog se pohyboval v rozmezí 1 tbl (600 mg) ketoanalog na 5–10 kg TH/den. Do studií byly zahrnuty heterogenní skupiny nemocných s ohledem na věk, základní diagnózu, délku onemocnění a jeho dynamiku, proteinurii, hypertenzi a hyperlipidémii. Změny rychlosti progresu byly hodnoceny nestejnými metodami: stanovením kreatininu, kreatininové filtrace (měření se sběrem či výpočtově dle Cockcrofta a Gaulta, MDRD, nově CKD-EPI) a v nestejných periodách. Pro hodnocení pozitivního výsledku zpomalení progresu onemocnění je však nutné dlouholeté sledování (delší než pětileté). Krátkodobý účinek nízkobílkovinné diety – a to již po 4–6 týdnech – je spojen se snížením proteinurie, koncentrace urey, kyseliny močové, často i fosforu. Tento krátkodobý účinek je většinou spojen i s lepší kompenzací hypertenze a hyperglykémie u diabetiků.

Ve všech studiích i z klinické praxe je známo, že pro pozitivní účinek nízkobílkovinné diety s KA jsou klíčové dobrá compliance ke konzervativní léčbě jako takové a dlouhodobá adherence k restriktivní nízkobílkovinné dietě. Podmínkou úspěchu je také klinická zkušenost jak lékařů, tak nutričních terapeutů, kteří jsou hlavně v počátečním údobí zodpovědní za přípravu a realizaci složení nízkobílkovinných diet. Zpočátku je nezbytné většinou jednou za měsíc zkontrolovat nemocného, zda je ochoten a schopen po náležité instrukci a při pravidelných laboratorních kontrolách tento režim dlouhodobě dodržovat. K pozitivní motivaci přispívá

možnost oddálit zahájení dialyzační léčby, snížení jejich komplikací či dnes aktuálně příprava k preemptivní transplantaci od živého či kadaverózního dárce. Na základě opakovaných klinických zkušeností lze predikovat prodloužení predialyzační periody ve vyrovnaném metabolické stavu o 1–2 roky, což může být z hlediska optimalizace přípravy dialyzačně-transplantačního programu významné.

Kontrolovaná nízkobílkovinná dieta s ketoanalog esenciálních aminokyselin je při dobré adherenci dlouhodobě bezpečná a po jejím ukončení jsou výsledky následného dialyzačního či transplantačního léčebného postupu velmi dobré, jak dokládají opakované studie (např. Aparicio et al., 2012).

#### Literatura

- Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J Ren Nutr* 2012;22(Suppl 2):S22–24.
- Cianciaruso B, Pota A, Pisani M, et al. Metabolic effect of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5 – a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:636–644.
- El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–340.
- Fouque D, Laville M, Boissel JP, et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 1992;304:216–220.
- Lin S. New research areas for keto acids/amino acid-supplemented protein diets. *J Ren Nutr* 2009;19(Suppl 5):S30–S32.
- Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:660–666.
- Piccoli GB, Attini R, Vasario E, et al. Vegetarian supplemented low-protein diets. A safe option for pregnant CKD patients: report of 12 pregnancies in 11 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:196–205.
- Salone L, Borghetti F, Brunovi G, et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:907–913.

## Glukózu-šetřící režim peritoneální dialýzy

Li PKT, Culleton BF, Ariza A, et al. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24, doi:10.1681/ASN.2013080823

Dialyzovaní pacienti mají nadále vysoké riziko kardiovaskulární mortality v porovnání s obecnou populací stejného věku. Ačkoli se celkové přežití pacientů na peritoneální dialýze (PD) či hemodialýze (HD) se nezdá být odlišné, specifické vlastnosti obou forem léčby mohou přispět k rozdílu v základních mechanismech vedoucích k morbiditě a úmrtí. Populace na PD má vícero modifikovatelných kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů včetně dyslipidémie, hypertenze, kouření, obezity a faktorů asociovaných s urémií (např. vaskulární kalcifikace, zánět, endotelální dysfunkce a oxidační stres) (Krediet, 2010). Tekutinové přetížení a expozice glukóze obsažené v peritoneálních dialyzačních roztocích zřejmě také významně přispívají ke KV mortalitě u pacientů na PD (Krediet, 2010).

Nedávná randomizovaná, kontrolovaná studie provedená v Mexiku prokázala zlepšení kontroly vícečetných metabolických proměnných u léčby založené na icodextrinu u diabetiků na PD s vyšším peritoneálním transportem (Paniagua, 2009). Navíc bylo u PD pacientů léčených roztoky obsahujícími aminokyseliny místo glukózy prokázáno zlepšení metabolismu glukózy a lipidů.

Na základě těchto informací byla navržena studie IMPENDIA zkoumající možné zlepšení metabolické kontroly při použití roztoků Physioneal, Extraneal, Nutrineal (P-E-N) versus použití pouze Dianealu u diabetiků podstupujících kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) a automatizovanou peritoneální dialýzu (APD). IMPENDIA byla prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, multicentrická, mezinárodní studie s paralelními skupinami trvající šest měsíců. Pro nedostatečně rychlý nábor pacientů do této studie k ní byla připojena studie EDEN hodnotící Dianeal, Extraneal a Nutrineal (D-E-N) versus samotný

Dianeal u diabetiků na CAPD. Byla to samostatně probíhající studie u pacientů z Kolumbie, kde byl Dianeal nahrazen Physionealem v rámci jinak identického uspořádání studie. Z důvodu nedostupnosti roztoků Physioneal v Kolumbii byl však místo toho použit Dianeal. Vzhledem k tomu, že Dianeal a Physioneal mají podobné koncentrace glukózy, domnívají se autoři studie, že analýza kombinovaných výsledků obou studií poskytuje legitimní zhodnocení bezpečnosti a účinnosti glukózu-šetřících režimů PD v porovnání s konvenčními režimy PD u diabetiků na PD. Předem, ještě před dokončením plánu statistické analýzy a uzamčením databázi, bylo rozhodnuto, že údaje z obou studií budou sloučeny do kombinované analýzy. V této souvislosti je třeba podotknout, že pro studii IMPENDIA bylo v České republice otevřeno několik center, v nichž se však za dobu více než jednoho roku nepodařilo zařadit žádného pacienta, a proto byla centra postupně uzavřena.

V období od února 2008 do ledna 2011 bylo 251 pacientů (180 ve studii IMPENDIA a 71 ve studii EDEN) zařazeno a náhodně přiděleno k léčené (n = 124) či kontrolní (n = 127) skupině. Bylo zjištěno, že během šesti měsíců léčby se v ITT populaci průměrný profil glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) snížil v léčené skupině, ale v kontrolní skupině zůstal nezměněn (p = 0,006). Rozdíly mezi oběma skupinami byly pozorovány již po třech měsících a pokračovaly až do ukončení studie. V *post hoc* analýze nebyl nalezen žádný vztah mezi těmito rozdíly v HbA<sub>1c</sub> a používáním inzulinu či perorálních antidiabetik. Signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami byly pozorovány i u některých lipidů a lipoproteinů. Konkrétně byly rozdíly mezi oběma skupinami zjištěny v sérových koncentracích triglyceridů (TG) (1,7 vs. 2,2 mmol/l; p < 0,002), VLDL cholesterolu (0,8 vs. 0,9 mmol/l; p < 0,003) a apolipoproteinu B (apoB) (0,9 vs. 0,99 g/l; p < 0,03). Snížení cholesterolu v léčené skupině oproti skupině kontrolní (4,8 vs. 5,1 mmol/l; p = 0,07) nedosáhlo statistické významnosti. V *post hoc* analýze nebyl nalezen žádný vztah mezi těmito rozdíly mezi skupinami a používáním inzulinu či perorálních antidiabetik. Rozdíly mezi skupinami nebyly pozorovány ani u zbyvajících sekundárních parametrů kromě změny sérového albuminu. V kontrolní skupině se průměrná sérová koncentrace albuminu zvýšila o 0,6 g/l, zatímco v léčebné skupině se snížila o 0,5 g/l, pravděpodobně v důsledku mírné retence tekutin.

Autoři uzavírají, že využití PD preskripce se sníženou zátěží glukózou může zlepšit metabolické parametry u diabetiků léčených peritoneální dialýzou. Připouštějí současně možnost, že tento typ preskripce může být spojen s určitým zvýšením extracelulárního objemu.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.**

*Předkládaná komentovaná studie je největší mezinárodní, multicentrická, randomizovaná a kontrolovaná studie hodnotící účinek PD roztoků s nízkým obsahem glukózy na metabolický stav diabetických pacientů. Při PD jsou pacienti exponováni vysoké náloži glukózy obsažené v dialyzačních roztocích. Pacienti mohou absorbovat glukózu v množství až 200 g denně v závislosti na koncentraci glukózy v použitém PD roztoku a transportní charakteristice peritonea. Pacienti léčení PD mají vícero metabolických rizikových faktorů včetně dyslipidémie (zvýšené triglyceridy, VLDL) a hyperglykémie. Intraperitoneální instilace glukózy může u diabetiků zhoršit kontrolu glykémie a potenciálně si vyžádat i zvýšené dávky inzulinu či jiných antidiabetik. Přitom u pacientů na PD je špatná kontrola glykémie dle většiny studií spojena se zvýšenou mortalitou. Relativní riziko úmrtí se v porovnání s referenčními hodnotami HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 6,0–6,9 % zvýšilo na 1,10 při hodnotách HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9 % a na 1,28 při hodnotách*

8,0–8,9 %. Vyšší HbA<sub>1c</sub> je navíc spojen se zvýšenou KV mortalitou i u nediabetiků podstupujících PD (Duong, 2011; Dheir, 2012).

*Již dosud provedené menší, nerandomizované studie naznačovaly, že režimy PD šetřící glukózu mohou zlepšit kontrolu glykémie u diabetiků podstupujících PD (snížení variability koncentrace glukózy, snížení koncentrace HbA<sub>1c</sub>) i u nediabetiků (pokles inzulinémie a snížení inzulinové rezistence) (Opatrná, 2002). Teprve studie IMPENDIA potvrzuje s definitivní platností, že režim PD s nízkou intraperitoneální náloží glukózy snižuje hodnotu HbA<sub>1c</sub>. Znamená to automaticky též snížení mortality takto léčených pacientů? V předcházejících studiích (u 101 a 2 798 pacientů) bylo pozorováno vyšší riziko úmrtí u pacientů na PD se špatnou kompenzací glykémie a s vyššími hodnotami glykovaného hemoglobinu. V nedávno publikované studii (pouze 91 pacientů, retrospektivní studie) tento vztah prokázán nebyl, je však zřejmé, že vzhledem k slabší metodice provedení má tato studie podstatně menší relevanci.*

*Nelze pominout ani příznivý vliv nízkoglukózových PD režimů na snížení hodnot krevních tuků, které ve studii IMPENDIA bylo signifikantní u TG, VLDL a apoB, u celkového cholesterolu nedosáhlo statistické významnosti. Základním rysem uremické dyslipidémie je zvýšení triglyceridů a nízká koncentrace HDL cholesterolu. Hyperapobetalipoproteinémie, která dále zvyšuje riziko aterosklerózy, se zdá být u PD pacientů velmi častá. Zlepšení lipidového profilu navozené nízkoglukózovým režimem PD lze tak společně se zlepšením kompenzace diabetu považovat za předpoklad pro snížení rizika aterosklerózy a jejích komplikací u pacientů na PD. Tento potenciální přínos by však vyžadoval vyhodnocení ve studii zaměřené na získání mortalitních dat.*

*Překvapivým zjištěním byl rozdíl v sérové koncentraci albuminu mezi léčenou a kontrolní skupinou studie IMPENDIA. V rámci studie IMPENDIA není možné najít pro tento nálezný jednoznačné vysvětlení. Je nepravděpodobné, že by to bylo dáno dilučním účinkem icodextrinu a jeho metabolitů, které sice mohou vést k expanzi plazmatického objemu, ta by však byla kompenzována ultrafiltrací navozenou icodextrinovým roztokem. Mezi léčenou a kontrolní skupinou také nebyl pozorován rozdíl v přírůstku hmotnosti, klinickém posouzení stavu hydratace, end-diastolického volumu levé srdeční komory při vyšetření MR, ani korelace mezi albuminem a dalšími markery diluce včetně natria a hemoglobinu. Je možné, že za pokles albuminu jsou zodpovědné jiné mechanismy než diluce, např. zrychlení peritoneálního transportu pozorované v některých studiích při užití biokompatibilních roztoků, případně akutní přechodná (např. infekční) komplikace.*

*Lze uzavřít, že rozsáhlá a metodicky kvalitní studie IMPENDIA potvrdila, že nízkoglukózové režimy peritoneální dialýzy vedou ke zlepšení metabolického profilu pacientů na PD. Poskytují tak předpoklad pro zpomalení progresu aterosklerotických změn. Zda se to promítne i do snížení morbidity a mortality pacientů na PD, bude muset být zkoumáno ve studiích s časovým horizontem delším než šest měsíců, které byly vyhrazeny pro IMPENDIA.*

## Literatura

- Dheir H, Ozkahya M, Kircelli T, et al. Glycosylated hemoglobin levels are associated with cardiovascular events in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2012;25:107–112.
- Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1041–1048.
- Krediet RT, Balafouti O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:451–460.
- Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, et al. Icodextrin improves metabolite and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422–432.
- Opatrná S, Racek J, Stehlik P, et al. Effect of dialysis solution with icodextrin on ultrafiltration and selected metabolite parameters in patients treated with peritoneal dialysis. *Čas Lék Čes* 2002;141:281–285.

## Jsou konvektivní mimotělní eliminační metody výhodnější?

Susantitaphong P, Siribamrungwonf M, Jaber B. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi:10.1093/ndt/gft396

V databázi Medline (do prosince 2012) a v dalších zdrojích (například v databázi všech centrálně registrovaných kontrolovaných studií, ClinicalTrials.gov) byly vyhledány všechny publikované kontrolované randomizované studie, srovnávající laboratorní či klinické aspekty konvektivních a difuzních mimotělních eliminačních metod a byly dále zpracovány formou metaanalýzy. Celkem bylo analyzováno 65 studií, 29 z nich mělo zkřížený (cross-over) protokol a ve 36 studiích bylo uspořádání srovnávaných eliminačních metod paralelní. Celkový počet pacientů ve všech studiích byl 12 182.

Konvektivní eliminační metody přinesly pokles celkové mortality o 12 % (RR 0,88; 95% interval spolehlivosti 0,76–1,02;  $p = 0,09$ ) a kardiovaskulární mortality o 16 % (RR 0,84; 95% CI 0,71–0,98;  $p = 0,03$ ). Počet hospitalizací byl nižší o 9 % (RR 0,91; 95% CI 0,82–1,01;  $p = 0,08$ ). Významné bylo snížení hypotenzí během dialýzy, a to až o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,35–0,87;  $p = 0,01$ ).

Konvektivní metody byly spojeny s větší clearancí pro některé roztoky včetně močoviny, kreatininu a fosfátu. Vyšší clearance byla zjištěna i pro  $\beta_2$ -mikroglobulin, leptin a pro některé molekuly vázané na proteiny. Byl zaznamenán i významnější pokles interleukinu 6. Pro jiné molekuly však takovýto rozdíl prokázán nebyl.

Některé práce srovnávaly i vývoj srdeční morfologie (hypertrofie levé komory a další ukazatele) a srdeční funkci. V žádném z těchto aspektů neukázala metaanalýza dat rozdíl. Nebyl doložen ani rozdíl v hodnotách hemoglobinu ani v účinnosti ESA.

Autoři této rozsáhlé metaanalýzy uzavírají, že konvektivní metody znamenají lepší odstraňování uremických solutů. Doložení dlouhodobého přínosu však vyžaduje více studií.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

Metaanalýza rozlišuje a srovnává dvě skupiny mimotělních eliminačních metod: difuzní a konvektivní. Její silnou stránkou je velké množství dat a velká kvalita i velký počet studií (65 studií, všechny prospektivní a kontrolované). Jejím úskalím je však to, že srovnání difuzních a konvektivních metod je problematické, a to vzhledem k velmi velkému rozptylu v uspořádání konvektivní (a i difuzní) procedury. Pokud tedy metaanalýza dokumentuje určitou výhodu pro konvekci, neznamená to rozhodně, že se tato výhoda týká všech konvektivních metod. Zároveň, pokud metaanalýza pro jiný parametr výhodnost konvekce nezjistila, neznamená to, že při určitém uspořádání konvekce tato výhoda nenastane.

Mezi difuzní metody je zařazena pouze low-flux hemodialýza (HD) neboli hemodialýza s low-flux membránou. Ta odstraňuje pouze malé rozpustné molekuly a pro všechny ostatní je nepropustná. Přesto však nejde o homogenní metodu. Víme, že běžná hemodialýza může mít odlišnou účinnost ( $Kt/V$ ) podle toho, jaké použijeme nastavení (průtok krve, plocha membrány, délka procedury). Nepominutelný je i další aspekt eliminace, a tím je odstraňování vody (ultrafiltrace, její velikost a její rychlost). Proto nelze považovat všechny low-flux hemodialýzy za shodné, homogenní.

Nehomogenita různých provedení low-flux hemodialýzy je však jen nepatrná ve srovnání s obrovskou nehomogenní konvektivních metod. Kromě aspektů uvedených výše (rozdílné krevní průtoky, délka procedury, rozdílné ultrafiltrační charakteristiky) jde nejméně o tři samostatné konvektivní metody, které se mezi sebou liší nejen principem eliminace, ale samozřejmě i účinností.

Mezi základní konvektivní metody je řazena hemodialýza s high-flux membránou (HF-HD), hemofiltrace (HF) a hemodiafiltrace (HDF). High-flux hemodialýza sice používá dobře propustnou membránu, ale nevyužívá potenciál této membrány, neboť aplikuje pouze difuzi. Hemofiltrace naopak aplikuje pouze konvekci, a možnost eliminace podle koncentračního spádu (difuzi z krve do dialyzačního roztoku) nevyužívá. Hemodiafiltrace má nejvyšší eliminační potenciál, neboť kombinuje konvekci i difuzi.

Vlastní provedení všech konvektivních metod může být opět velmi rozdílné. Nejvýznamnějším faktorem, jak se nedávno prokázalo, je velikost konvektivního (tj. celkového), resp. substitučního (tj. zpětně doplněného) objemu.

Na příkladu několika dobře známých prospektivních studií lze doložit, že prosté srovnání konvektivních a difuzních metod je problematické. Studie MPO srovnávala low-flux a high-flux hemodialýzu. Hledala tedy pouze odlišnosti podmíněné různou propustností membrány, aniž by byl potenciál high-flux membrány plně využit. I když byly zjištěny určité významné rozdíly (přínos pro diabetiky a pro osoby s nižším albuminem při high-flux membránách), dramatický rozdíl dokumentován nebyl (Locatelli, 2009). Studie CONTRAST sledovala naopak dvě zcela rozdílné metody (vlastně s maximálním možným rozdílem) – low flux hemodialýzu a hemodiafiltraci (Grootemann, 2012). Při základním zpracování výsledků však rovněž nebyl rozdíl. Ten byl doložen až po navazující analýze, kdy hemodiafiltrace byla rozčleněna právě podle objemu tekutiny. Konvektivní objem totiž ukazuje účinnost metody pro eliminaci středních a větších látek. Sice neměříme jejich koncentraci v krvi před procedurou a po ní, ale je jasné, že čím větší je konvektivní objem, tím více látek bylo odstraněno. Autoři studie CONTRAST pak doložili, že pacienti s nejvyšší účinností hemodiafiltrace měli lepší výsledky, než hemodialyzovaní. Podmínkou však byl vysoký konvektivní objem. Třetí studií, kterou zmíníme, je velká turecká prospektivní studie srovnávající high-flux hemodialýzu a on-line hemodiafiltraci (Ok, 2013). I zde byl zjištěn rozdíl až poté, co byl zohledněn odstraněný objem tekutiny při hemodiafiltraci.

Turecká studie vlastně srovnávala dvě konvektivní metody proti sobě (neboli do dané metaanalýzy nepatří) a prokázala mezi nimi rozdíl (po zohlednění volumu). To ukazuje, že konvektivní metody opravdu nejsou homogenní.

Přibývá dat o tom, že podmínkou přínosu konvektivních metod je kombinace difuze a konvekce, neboli metoda hemodiafiltrace, a to s další podmínkou – velkým konvektivním (substitučním) objemem. Zcela nedávno podpořila vysokoobjemovou hemodiafiltraci studie ESHOL (Madual, 2013), která byla v Postgraduální nefrologii před časem samostatně komentována (Tesař, 2013)

Komentovaná publikace je precizně zpracována, poskytuje obrovské množství konkrétních dat (srovnání několika desítek parametrů, plný výčet všech provedených kontrolovaných prospektivních studií na dané téma, včetně jejich základní charakteristiky apod.). Pokud metaanalýza ukázala v některých parametrech výhodnost konvektivních metod, lze hypoteticky očekávat, že při maximálním využití by byly výsledky ještě příznivější, neboť velikost objemu konvekce je v popředí zájmu až nyní. Jak sami autoři metaanalýzy v závěru poznamenávají, zkoumání není u konce a jsou zapotřebí další prospektivně získaná kontrolovaná data.

## Literatura

- Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–1096.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al., for Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645–654.
- Ok E, Ascig T, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis. Results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202.
- Maduell F, Moreso E, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–497.
- Tesař V. Vysoce účinná online hemodiafiltrace snižuje mortalitu hemodialyzovaných pacientů (komentář). *Postgrad Nefrol* 2013;11:27–29 ([www.mojemedicina.cz](http://www.mojemedicina.cz)).

## Dávka kontinuálních náhrad funkce ledvin u nemocných v septickém šoku – více nemusí znamenat lépe

Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, Dewitte A, Flamens C, Pujol W, Grandoulier AS, Fleureau C, Jacobs R, Broux C, Floch H, Branchard O, Franck S, Rozé H, Collin V, Boer W, Calderon J, Gauche B, Spapen HD, Janvier G, Ouattara A. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535–1546.

**K**ombinace septického šoku a akutního selhání ledvin je zatížena mimořádně vysokou mortalitou. O možném přínosu vysokoobjemové hemofiltrace (HVHF, high volume hemofiltration) u kriticky nemocných v septickém šoku se diskutuje déle než dvacet let (Sýkora et al., 2008). Několik preklinických a retrospektivních klinických studií u pacientů v refrakterním septickém šoku poukázalo na příznivý vliv HVHF na stabilizaci hemodynamiky (snížení oběhové podpory vasopresory) a zlepšení srdeční výkonnosti, jiné však účinnost tohoto konceptu zpochybňovaly (Sýkora et al., 2009; Payen et al., 2009). Za hlavní mechanismus účinku se považovalo odstraňování prozánětlivých cytokinů. Dosud však chyběly studie, které by skutečný přínos HVHF u této populace pacientů rigorózně vyhodnotily. Multicentrická, prospektivní, randomizovaná studie IVORY (High Volume in Intensive Care) je po několika monocentrických studiích (Zhang et al., 2012) projektem, který měl přinést „definitivní“ odpověď na úlohu HVHF u pacientů v septickém šoku. V letech 2005–2010 byli do studie zařazeni pacienti v septickém šoku s akutním poškozením ledvin s dobou trvání kratší než 24 hodin. Nemocní byli randomizováni k léčbě HVHF (dávka efluentu 70 ml/kg/h) nebo „standardní“ dávce hemofiltrace (SVHF, standard-volume hemofiltration, 35 ml/kg/h) po dobu 96 hodin. V obou skupinách byl k hemopurifikační metodě použit hemofiltr s cut-off pro látky s molekulární hmotností cca 35 kDa. Vyloučení byli pacienti s chronickým selháním ledvin. Primárním cílovým ukazatelem byla 28denní mortalita, sekundárními sledovanými ukazateli byly hemodynamický profil, závažnost multiorgánové dysfunkce, trvání umělé plicní ventilace a náhrady funkce ledvin, zotavení z akutního poškození ledvin, doba pobytu na JIP a v nemocnici a nežádoucí účinky léčebné modalit. Studie byla předčasně ukončena po zařazení 140 pacientů. Důvodem byl pomalý nábor pacientů a nedostupnost dalšího financování projektu. Pro finální analýzy byla dostupná data 137 pacientů (66 v HVHF skupině, 71 ve skupině SVHF). Mortalita ve skupině HVHF byla 37,9 % a ve skupině SVHF 40,8 % ( $p = 0,94$ ). Žádné statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny ani v 90denní mortalitě ani v žádném ze sekundárních ukazatelů studie.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Relativním limitem komentované studie je její předčasně ukončení. K detekci 15% absolutní redukce 28denní mortality by bylo zapotřebí 460 pacientů. Otázkou správné interpretace studií, které bylo nutno předčasně ukončit, se zabývá doprovodný editoriale (Leandro, 2013). Rozhodujícím faktorem je důvod k předčasnému ukončení studie. V případě studie IVORY to byl pomalý nábor pacientů. V takovém případě je legitimní vyvozovat, že zahrnutí pacienti jsou náhodným vzorkem nemocných, kteří mohou být do studie začleněni. V takovém případě jsou výsledky přibližným odhadem definitivních dat. Pokud jsou však nalezeny významné rozdíly mezi skupinami, výsledky nemohou poskytnout klinicky přínosné závěry. Naopak, v případě absolutní absence jakéhokoli náznaku rozdílnosti mezi skupinami (případ studie IVORY), není zásadní chybou studii předčasně ukončit. V komentované studii byly křivky přežití v obou skupinách identické a překřížily se ve více než jednom bodě. Je tedy vysoce pravděpodobné, že další navyšování pacientů by nevygenerovalo odlišný výsledek. Kromě tohoto závěru přináší studie IVORY i další cenné informace pro klinickou praxi. Jako řada jiných studií z oblasti intenzivní péče ukazuje, že „více nemusí znamenat lépe“ (Vincent a Winter, 2010). V souvislosti s HVHF je v první řadě nutno mít na paměti vliv vysoce intenzivní hemofiltrace na clearance řady endogenních látek a léčiv, především antibiotik. Autoři studie IVORY zaznamenali vyšší výskyt hypofosfatémie a hypokalémie při použití HVHF a poddávkování antibiotik. Zásadním nedostatkem studie je totiž identické dávkování antibiotik v obou ramenech, nezohledňující vliv dvou odlišných dávek hemofiltrace na jejich mimotělní clearance. Autoři pouze konstatují, že pacienti byli poddávkováni, bližší informace však publikace neposkytuje. Lze tedy pouze spekulovat, do jaké míry poddávkování antibiotické léčby negativně ovlivnilo případný prospěch z vyšší dávky hemopurifikace. Přístup k dávkování antibiotik v průběhu studie autoři obhajují argumentem, že doporučení týkající se dávkování léčiv v průběhu studie bylo podmíněno externími oponenty uspořádání studie. Ve světle recentních poznatků o rizicích nedostatečného dávkování a tím i snížené účinnosti antibiotik je zřejmé, že podobné doporučení by v současnosti neobstálo (Roberts et al., 2012). Na rozdíl od plazmatických koncentrací elektrolytů, které lze jednoduše monitorovat a korigovat, významné změny hodnot stopových prvků a vitaminů mohou zůstat neviditelnými. Je proto další neznámou, jak vysokoobjemová hemofiltrace ovlivnila hodnoty těchto látek a zda případné změny neovlivnily celkový výsledek studie. Negativní výsledek studie IVORY rovněž není odpovědí na otázku, zda stále existuje prostor pro metody odstraňující cytokiny v sepsi. Vzhledem k tomu, že řada potenciálně patogenních cytokinů má molekulovou hmotnost vyšší než ve studii používané hemofiltr, nelze vyloučit, že použití vysoce propustných filtrů by mohlo přinést jiné výsledky (Rimmele a Kellum, 2012). Nicméně klinicky nejvýznamnějším závěrem studie je skutečnost, že navyšování dávky kontinuálních metod náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných v septickém šoku nad současně obecně doporučovaných 25 ml/kg/h nepřináší nemocným žádný přídavný prospěch a nemělo by se rutinně používat jako adjuvantní léčba septického šoku se selháním ledvin (Borthwick et al., 2013).

## Literatura

- Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1:CD008075.
- Leandro G. How to interpret a randomized controlled study stopped early. *Intens Care Med* 2013;39:1642–1643.

Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803–810.

Rimmele T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012;116:1377–1387.

Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al., for RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012;40:1523–1528.

Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. Hemoeliminace metody v léčbě sepsis: současný stav. *Vnitř Lék* 2008;54:1000–1005.

Sýkora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intens Care Med* 2009;35:371–80.

Vincent JL, Singer M. Critical care: advances and future perspectives. *Lancet* 2010;376:1354–1361.

Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:967–73.

## Přežití transplantované ledviny ovlivňují dárcovsky specifické protilátky vázající komplement

Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 2013;369:1215–1226.

V roce 1969 bylo prokázáno, že anti HLA protilátky jsou lymfotoxické, a tudíž se začalo předpokládat, že aktivace kaskády komplementu hraje významnou roli v poškození štěpu protilátkami. Následně se zjistilo, že depozice C4d v renálních kapilárách je obrazem protilátkami zprostředkovaného poškození štěpu. Na počátku aktivace klasické komplementové kaskády stojí C1q frakce komplementu. Kapacita anti HLA protilátek vázat C1q představuje novou možnost ve stratifikaci rizika před transplantací a rovněž v diagnostice protilátkami zprostředkované rejekce. Cílem této práce bylo ověřit, zdali se kapacita anti HLA protilátek vázat komplement uplatňuje v selhání funkce štěpu.

Do studie byli zahrnuti všichni nemocní, kteří podstoupili transplantaci ledviny v Hôpital Necker a Saint-Louis Hôpital v Paříži v letech 2005–2011. Pro zevní validaci výsledků byla zahrnuta skupina nemocných z Foch Hôpital. Všichni nemocní měli negativní CDC crossmatch před transplantací. Imunosupresivní protokoly byly podobné. Roční protokolární biopsii podstoupilo 845 nemocných a 171 nemocných mělo akutní rejekci během prvního roku po transplantaci. U všech nemocných byly detekovány anti HLA protilátky ze séra odebraného před transplantací a rok po transplantaci. Protilátky proti antigenům HLA-A, B, Cw, DR, DQ a DP byly vyšetřeny metodou One Lambda pomocí platformy Luminex. Séra nemocných od pacientů s prokázanými dárcovsky specifickými protilátkami (DSA) byla následně vyšetřena v Pittsburghu na přítomnost anti HLA protilátek vázajících C1q metodou single antigen flow bead assay C1qScreen, One Lambda.

Autoři odhalili tři populace příjemců po transplantaci: 700 nemocných nemělo cirkulující dárcovsky specifické anti HLA protilátky, 239 nemocných mělo protilátky, které nevázaly komplement, a u 77 nemocných byly přítomny DSA vázající komplement. Akutní rejekce během prvního roku mělo 171 nemocných, 56 % rejekcí bylo celulárních a 44 % zprostředkovaných protilátkami. Protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytla u 48 % nemocných s DSA vázajícími komplementem a u 16 % s DSA bez vazby komplementu. Celulární rejekce se vyskytla u 18 % nemocných s C1q+ DSA a u 13 % s DSA nevázajícími komplementem a u 7 % nemocných bez DSA. U 87 % nemocných s C1q+ DSA byl v biopsii přítomen mikrovaskulární zánět, 23 % nemocných mělo známky endarteriitidy, 22 % mělo transplantáčnı glomerulopatii a 61 %

mělo C4d pozitivitu v peritubulárních kapilárách. Tito nemocní měli rovněž v roce po transplantaci nižší eGF.

Pacienti byli po transplantaci sledováni v průměru 4,8 roku. Nemocní s DSA měli signifikantně kratší přežití štěpů v porovnání s pacienty bez DSA (83 % vs. 94 %). Následně autoři oddělili skupinu nemocných s DSA vázajícími komplementem a zjistili, že jenom 54 % nemocných mělo funkční transplantovanou ledvinu oproti 93 % nemocných s DSA nevázajícími komplementem. Podobně riziko ztráty štěpu bylo největší u nemocných s přítomnými DSA vázajícími komplementem ve vzorcích před transplantací.

Vazba C1q také korelovala se silou DSA měřenou průměrnou fluorescenční intenzitou (MFI). Jenom 10 % protilátek, které nevázaly C1q, mělo MFI > 6 000 jednotek. Většina protilátek s MFI > 6 000 jednotek tedy vázala C1q. Tato studie tak prokázala, že přítomnost dárcovsky specifických protilátek vázajících komplement po transplantaci je silně spojena s poškozením štěpu.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Protilátkami zprostředkované poškození transplantované ledviny je v současnosti považováno za hlavní příčinu dysfunkce a selhání štěpu. Protilátky způsobují cévní poškození, které je buď akutní, nebo chronické, a může se manifestovat jako náhlá nebo progresivní dysfunkce štěpu.*

*Historicky nejstarší a dosud také univerzálně používanou metodou pro detekci DSA je cytotoxický crossmatch (complement-dependent cytotoxicity, CDC) (Patel, Terasaki, 1969). Vyšetření PRA (panel reactive antibody) stanoví počet jamek v panelu HLA antigenů (celkem 100 jamek, proto bývá výsledek v procentech), proti kterým má pacient vytvořené protilátky. Výše PRA tak umožní odhadnout pravděpodobnost negativního CDC crossmatch před transplantací. Luminex je metoda využívající série polystyrenových mikrosfér (korálek) obsahující konkrétní HLA antigen s fluorochromy, která detekuje přítomnost protilátky/protilátek proti konkrétnímu HLA antigenu. Na druhou stranu CDC crossmatch ověří přítomnost protilátky proti antigenu (i non-HLA) vázající komplement tak, že dojde ke smrti buňky. Metoda stanovení DSA technologií Luminex je daleko senzitivnější a může (ale nemusí) předpovědět rejekci i při negativitě CDC crossmatch, protože stanoví všechny protilátky, bez ohledu na jejich schopnost vázat komplement.*

*Diagnóza protilátkami zprostředkovaného poškození je založena na detekci DSA s prokázanou aktivací komplementu ve štěpu a známek poškození štěpu a zánětu (Racusen et al., 2003). Detekce protilátek je v poslední době předmětem bouřlivého vývoje a protilátky, které poškodí štěp, nejsou jenom protilátky proti HLA antigenům I. a II. třídy, ale také protilátky proti jiným antigenům (non-HLA protilátky: MICA, MICB, receptor pro angiotensin I, vimentin a pravděpodobně další, dosud ne zcela specifikované antigeny). Jak již bylo řečeno, protilátky proti antigenům štěpu se objeví u většiny nemocných po orgánových transplantacích, ale k poškození a ztrátě funkce může dojít až za mnoho let po jejich objevení. Protilátky proti antigenům HLA I. třídy jsou častěji spojovány s akutní humorální rejekcí, kdežto protilátky proti antigenům HLA II. třídy spíše s rejekcí chronickou (Mengel et al., 2012).*

*Jedním z hlavních úkolů, před nimiž stojí transplantáčnı imunologie v současnosti, je zavést takové testy, které pomohou rozlišit, které protilátky jsou patogenní a způsobí rejekci. Dosud používané testy, které určí třídu protilátek, jejich specificitu a sílu vazby, nejsou přesné. Aktivace komplementu protilátkami je nepochybně hlavním mechanismem, jak vzniká poškození*

struktury a následně i funkce štěpu. Proto testy, které umožní posoudit schopnost protilátek vázat komplement, jsou předmětem velkého zájmu transplantační komunity. Delší dobu je známo, že vazba C4d složky komplementu s protilátkami ve štěpu koreluje s přežíváním transplantovaného orgánu. Signál pro vazbu C4d je relativně slabý. V pilotních studiích se prokázalo, že protilátky, které váží složku C1q, mohou být více spojeny s poškozením štěpu. Proto provedl Loupy a spol. větší studii s cílem posoudit predikci ztráty štěpu podle schopnosti dárcovsky specifických protilátek vázat C1q. Vazba C1q s protilátkami velmi silně korelovala s humorální (protilátkami zprostředkovanou) rejekcí v prvním roce po transplantaci ledviny s větším mikrovaskulárním zánětem, depozicí C4d v peritubulárních kapilárách a horší eGF a pětiletým přežitím štěpu.

Práce Loupyho přinesla nové možnosti v detekci rizika budoucího poškození štěpu u nemocných, kteří mají nižší MFI pro DSA, a naopak vyloučit riziko u těch nemocných, kteří mají MFI pro DSA vysoké, ale protože jejich protilátky neváží C1q, jsou vlastně pro osud štěpu benigní. Toto zjištění má zjevnou relevanci pro alokaci štěpů příjemcům stejně jako v modifikaci imunosupresivního protokolu po transplantaci. Detekce vazby C1q dárcovsky specifickými protilátkami se tak zřejmě dostala do klinické praxe.

Jaká je relevance významného příspěvku Loupyho práce pro českou transplantologii? Předně pro detekci dárcovsky specifických

protilátek je zásadní stoprocentní penetrace technologie LUMINEX do rutiny transplantčních center. Dosud se DSA technologií Luminex stanovuje po transplantaci v případech určení fenotypu humorální rejekce, případně monitoraci terapie humorální rejekce. Kromě transplantací od žijících dárců se ale nepoužívá k určení rizika rejekce a modifikaci imunosuprese před transplantací. K tomuto účelu je zcela nezbytné pravidelné vyšetřování DSA technologií Luminex u všech nemocných na čekací listině. Protože ale v ČR nemají všechna transplantační centra zavedenu technologii Luminex do klinické praxe, vážně interpretace výsledků a komunikace mezi centry. Podobně v ČR dosud ani neexistuje kód pro úhradu metody zdravotními pojišťovnami. Přitom celá západní Evropa i USA tuto technologii již několik let využívá. Nyní tedy bude ve vyspělých centrech zaváděno stanovení vazby C1q protilátkami do rutinních postupů. Věřme, že se tak stane i u nás. Jednou z možností, jak udržet krok s dobou, se zřejmě jeví soustředění diagnostiky humorální rejekce do jednoho centra.

#### Literatura

Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int* 2012;25:611–622.

Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969;280:735–739.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria — an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

## KASUISTIKA

### Komplikovaná kanylace centrální žíly

**MUDr. Martin Kačer**

*I. interní klinika FN Plzeň*

Čtyřiatřicetiletá žena byla přeložena na naše pracoviště ze spádového interního oddělení pro selhání ledvin. Stav pacientky se z pocitu plného zdraví začal zhoršovat 14 dní před přijetím, kdy prodělala čtyřdenní epizodu dyspepsií horního typu s prakticky nulovým perorálním příjmem. Od té doby pocítovala zejména narůstající dušnost, jiné obtíže neakcentovala. Laboratorně upoutala pozornost elevace dusíkatých katabolitů se sérovou koncentrací kreatininu 1 155  $\mu\text{mol/l}$  a urey 76,9  $\text{mmol/l}$  s doprovodnou hyperkalémií 6,9  $\text{mmol/l}$  a metabolickou acidózou s pH 7,15 a BE –21,5 a zvýšené markery zánětu s leukocytózou  $20 \times 10^9/\text{l}$ , hodnotou C-reaktivního proteinu 136  $\text{mg/l}$  a nálezem pyurie v močovém sedimentu. Klinicky při přijetí dominovala významná hyperpnoe, obraz snahy o respirační kompenzaci metabolické poruchy a akcelerace arteriální hypertenze s krevním tlakem 225/90 mm Hg. Po nekomplikované kanylaci pravé femorální žíly podstoupila pacientka urgentní hemodialýzu s parciální úpravou vnitřního prostředí a úlevou od dechového distresu. Bezprostředně po příjmu bylo rovněž doplněno ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem atrofické levé a kompenzatorně zvětšené pravé ledviny, která byla bez zjevných ložiskových změn a bez městnání ve vývodném močovém systému. Po odebrání kultivačního screeningu byla zajištěna kombinací antibiotik s ohledem na předpokládaný zdroj infekce v uropoetickém traktu.

V následně doplněné anamnéze zaujal údaj o bližší nespecifikované operaci močových cest v dětství, asi desetiletá historie pouze přechodně léčené arteriální hypertenze a excize maligního melano-

mu bez navazující onkologické léčby v roce 2001, dle ročních dispenzárních kontrol bez známek recidivy zhoubného onemocnění.

Již druhý den hospitalizace se celkový stav nemocné významně zlepšil, sama dále negovala jakékoli obtíže. Při znalosti patogenu (*E. coli* – moč, krevní proud) bylo možno deeskalovat antibiotickou léčbu na monoterapii ciprofloxacinem; zároveň probíhala standardní diferenciální diagnostika etiologie selhání ledvin a pravidelné hemodialýzy. Třetí den od přijetí došlo k poklesu diurézy se zvýšením hematurie a leukocyturie. Doplněné ultrazvukové vyšetření (USG) ledvin odhalilo nejen pyelonefritické ložisko v pravé ledvině, ale rovněž stejnostranný megaureter s hydronefrózou (pánvička příčně 32 mm). Nativní vyšetření ledvin výpočetní tomografií (nCT) pak nález potvrdilo a překvapivě označilo viníkem dialyzační katétr deviuující průběh pravé společné pánevní žíly, a utlačující tak zevně ureter kraniálně od močového měchýře. Katétr byl odstraněn a při kontrolním USG za dvanáct hodin poté byl dutý systém pravé ledviny štihlý, bez městnání. Šlo podle všeho o literárně dosud nepopsanou komplikaci kanylace centrální žíly.

Další průběh hospitalizace byl již bez výjimečných komplikací, infekce byla sanována, renální diagnóza na základě anamnézy a výsledků klinických a paraklinických vyšetření zněla akutní (resp. acute on chronic) poškození funkce při sepsi a pyelonefritidě solitárně funkční ledviny v terénu preexistující hypertenzní nefropatie. Pacientka byla propuštěna do domácího ošetřování s pokročilou renální dysfunkcí (G5A3 dle KDIGO), toho času však bez potřeby náhrady funkce ledvin, dle posledního USG před propuštěním s postupnou regresí pyelonefritického ložiska, bez městnání v dutém systému.

Při následných kontrolách v nefrologické ambulanci byla pacientka postupně připravována k preemptivní transplantaci ledviny od živého dárce (manžel). Vzhledem k další epizodě ambulantně prodělané uroinfekce bylo asi dva měsíce od konce hospitalizace provedeno nekontrastní vyšetření magnetickou rezonancí k posou-

zení charakteru a vývoje ledvinového ložiska; to ukázalo regredující nález. Ukázalo však i opětovně významné městnání ve vývodném močovém systému (pánvička příčně 36 mm), a to s překážkou ve stejné úrovni jako při vyšetření nCT, tentokrát však bez centrálního žilního katétru in situ. V antibiotické cloně byl cystoskopicky zaveden ureterální stent. Při vyšetření byla identifikována tahem zvenci způsobená stenóza močovodu juxtavesikálně, nejspíše následek intraabdominální operace v dětství.

Lze předpokládat, že intermitentní manifestace stenózy mohla souviset s rozsáhlým pyelonefritickým ložiskem, respektive z toho vyplývající nárazovou náloží leukocytů a buněčného detritu procházející skrze „locus minoris resistentiae“, a způsobující tak nekonstantní obstrukci v místě zúžení ureteru.

## ■ KOMENTÁŘ

MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

I. interní klinika FN Plzeň

„Vědět, kde je past, to je první krok k tomu, aby se dala obejít. Toto je, synu, jako boj muže proti muži, jen ve větším měřítku - úskoky v úskocích jiných úskoků, zdánlivě bez konce. Naším úkolem je ten propletenec úskoků rozmotat.“  
Frank Herbert, Duna

Katetrizace centrální žíly patří k nejběžnějším invazivním zákrokům, jaké současná medicína používá. Své místo našla prakticky ve všech oborech, pravděpodobně nejčastěji je však právě v nefrologii a intenzivní péči. Kanylace femorální žíly má oproti katetrizacím v povodí horní duté žíly zásadní nevýhodu v imobilizaci pacienta a obtížnějším udržení sterility po dobu zavedení. Z těchto důvodů je obvykle považována až za druhou volbu. Jako všechny (invazivní) postupy je i katetrizace spojena s rizikem komplikací – těch obvyklých (hematom, infekce, trombóza) jsme si dobře vědomi a bereme je v úvahu už při rozhodování, zda vůbec pacienta ke katetrizaci indikovat. Kromě toho ovšem existují i vzácnější až bizarní komplikace, které – a to je první rovina, v níž lze nazírat tuto kasuistiku – si neuškodí rekapitulovat:

- a) pseudoaneurysma, arteriovenózní píštěl,
- b) retroperitoneální hematom,
- c) poranění cévy vodičem nebo nemožnost jeho vytažení při založení, rozpletení pramenů nebo vzniku pravého uzlu, odlomení nebo „uplavání“ vodiče,
- d) perforace střeva,
- e) punkce močového měchýře,
- f) absces psoatu,
- g) septická artritida,
- h) poranění nervus femoralis,
- i) teoreticky jiná, dosud nepopsaná, komplikace.

V porovnání s kanylací jugulární a podklíčkové žíly (pneumothorax, komorová fibrilace, ischemie mozku) jsou to tedy komplikace relativně méně závažné. Navíc bývá zavedení femorální kanyly technicky jednodušší a podle recentních studií nejsou při správném ošetřování infekce častější než u jugulárních katétrů. Moderní materiály navíc dovolují i kontrolovanou mobilizaci pacienta. V našem případě se zdálo, že došlo k přechodné hydronefróze tlakem katétru na ureter. Hlavní argumenty pro tuto hypotézu byly dva: prostorový vztah (těsné sousedství katétru a stenózy na CT) a časová souvislost (vznik po zavedení a ústup po odstranění katétru). Vysvětlení se zdálo natolik přesvědčivé, že další vyšetření nebylo indikováno, resp. bylo provedeno až později

a z jiného důvodu a překvapivě odhalilo recidivu hydronefrózy. Při zpětném pohledu vidíme, že interpretace CT obrazu ani časová souvislost nebyla jednoznačná (vznik 3. den po katetrizaci).

Druhá rovina, v níž můžeme o popsáném sledu událostí uvažovat, je obecnější a vypovídá něco podstatného nikoli o pacientovi, resp. problému jako takovém, ale o nás, tedy domněle nezaujatých pozorovatelích. Svědčí o naší zálibě v esteticky dokonalejších řešeních, o tom, že dáváme přednost příběhům s dobrou pointou, a také o tom, jak tyto naše neuvědomované tendence (bias) ovlivňují náš úsudek. Když jsme se dozvěděli o pokračování případu (nové epizodě obstrukce), náš entuziasmus významně pohasil a prvním popudem bylo od publikace upustit. Smyslem kasuistiky popisující mimořádně neobvyklý jev ovšem není připravit čtenáře na tuto konkrétní situaci (s vysokou pravděpodobností se přece nebude opakovat), ale zvýšit jeho obezřetnost a povzbudit kritické přehodnocení zaběhlých schémat v uvažování. A k tomuto účelu může uvedená kasuistika posloužit docela dobře.

Pod pojmem bias se většinou rozumí nevědomá manipulace motivovaná přáním subjektu, tedy tzv. „horká“ bias (motivační, wishful thinking). V medicíně je běžná a i v našem případě lze vysledovat vliv přání – popsat jako první ojedinělou komplikaci. Skrytější formou je tzv. „chladná“ (kognitivní) bias vyplývající z heuristického přístupu. Heuristika je pojem označující soubor jednoduchých, nevědomě uplatňovaných pravidel, která umožňují rychlé a účinné řešení složitějšího problému, byť s určitou mírou nejistoty (tj. bez nároku na úplnost, přesnost a optimálnost). Hlavním mechanismem je snížení komplexnosti problému zdůrazněním jednoho aspektu a potlačení ostatních. Medicína přitom notoricky generuje problémy vybízející k aplikaci heuristického principu – tj. velmi komplexní podmínky nedostatečně pokryté vstupními daty a nutnost přijímat rozhodnutí v krátkém čase.

Odvracenou stranou efektivity je však vznik systematických chyb. Jedním z nejdůležitějších heuristických mechanismů je reprezentativnost, tedy odvozování pravděpodobnosti určitého výsledku podle toho, jak je v určitém ohledu charakteristický (reprezentativní) pro celou skupinu možných jevů. V rozporu s naším vnitřním přesvědčením však míra shody (reprezentativnost) neznamená nutně vyšší statistickou pravděpodobnost jevu. Koneckonců každý lékař dobře ví, že typické případy (tj. odpovídající ve všech parametrech učebnicovému popisu choroby) jsou ve skutečnosti vzácné. Takto vznikající chyba se označuje jako „mylný odhad výskytu“ (base rate fallacy). Tak je v našem případě varianta útlaku katétrelem ve skutečnosti mnohem méně pravděpodobná než jiná možná vysvětlení (třebaže nejlépe reprezentuje zvolená východiska – časovou a prostorovou korelaci). To, co ji dělá nepřijatelnější, je naše náklonnost k formálně dokonalým řešením, nikoli skutečná statistická frekvence (dosud nebyla popsána).

Zajisté není cílem přestat se chovat „heuristicky“, naše rozhodování bude vždy záviset na intuitivním výběru podstatných faktorů. Důležité je nepřeceňovat význam takového výběru, pokud je ve zjevném rozporu se statistickými frekvencemi jevů. Nejčastější je totiž také nejpravděpodobnější – ačkoli největší pozornosti se dostává vzácnému...

## Literatura

- Dugué AE, Levesque SP, Fischer MO, et al.; Cathedia Study Group. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:70–77.
- Prabhu MV, Juneja D, Gopal PB, et al. Ultrasound-guided femoral dialysis access placement: a single-center randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:235–239.
- Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. Science 1974;185:1124–1131.