Nezávislý informační bulletin

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XII Číslo 4 *Prosinec 2014*

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 4× ročně

MEDICAL TRIBUNE CZ
ČLEN SKUPINY Süddeutscher Verlag

Redakce:
Bc. Jitka Štěrbová

Vydání umožňuje vzdělávací grant společnosti Medonet Pharma, s.r.o.

Zástupce:
PharmDr. Martin Veselý

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

Copyright © 2014

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.

Komentované články

- *Vztah mezi močovým vylučováním sodíku, draslíku a krevním tlakem* 48
- *Steroid-rezistentních případů nefrotického syndromu způsobených mutacemi v jednom genu je 29,5 %* 49
- *Statiny v prevenci kontrastem indukované nefropatie – dlouho očekávaný průlom, nebo další slepá ulička?* 50
- *Imunita proti střevním patogenům hraje důležitou roli v patogenezi IgA nefropatie* 52
- *Citrát železitý – jeden lék, dva účinky* 54
- *Hyponatrémie při peritoneální dialýze: epidemiologie a souvislost s klinickými a biochemickými parametry* 56
- *Výsledky peritoneální dialýzy a převedení na hemodialýzu* 57
- *Zahájení hemodialýzy je celosvětově spojeno s vysokým rizikem úmrtí* 58
- *Je biopsie ledviny dárce výhodnější pro určení rizika štěpu než klinická charakteristika dárce?* 60

Kasuistika

- *Akutní fosfátová nefropatie po přípravě na kolonoskopii pomocí fosfátového roztoku* 61
- *Minimální změny glomerulů, nebo syndrom barona Prášila?* 63

ČESKÁ NEFROLOGICKÁ SPOLEČNOST · CZECH SOCIETY OF NEPHROLOGY ·
www.nefrol.cz

Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vydání umožňuje vzdělávací grant společnosti Medonet Pharma, s.r.o.

MEDONET partner Roche

Česká Transplantační Společnost
www.transplant.cz

Vztah mezi močovým vylučováním sodíku, draslíku a krevním tlakem

Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med 2014;371:601–611.

O´Donnell MJ, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med 2014;371:612–623.

Hypertenze představuje nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor kardiovaskulárních chorob a souvisejících úmrtí. Velmi významnou roli v rozvoji a fixaci hypertenze představuje příjem sodíku, resp. kuchyňské soli. Není však zcela jasné, jaké množství soli je optimální, protože i velmi nízký příjem soli, zvláště u pacientů s narušeným metabolismem sodíku, může představovat významné riziko ovlivnění velikosti a funkce extracelulární tekutiny. V prestižním New England Journal of Medicine byly recentně publikovány výsledky velké prospektivní studie PURE (Prospective Urban Rural Epidemilogy Study) s celkovým počtem 156 424 zařazených osob ze 17 zemí (u části zaměřené na hypertenzi dokonce u 157 543 osob z 18 zemí) s rozdílným socioekonomickým složením (státy Jižní a Severní Ameriky, Afriky, Evropy a Asie).

V první části studie bylo vyšetřeno 102 216 dospělých osob z 18 zemí, u kterých byly měřeny z jednorázového ranního vzorku moči koncentrace sodíku a draslíku a při známé diuréze byly vypočítány denní odpady těchto elektrolytů. Následně byly hodnoty odpadu sodíku přepočítány na odhadnutý příjem soli. Regresní analýza potvrdila změnu o 2,11 mm Hg systolického tlaku a 0,78 mm Hg u diastolického tlaku při každé změně příjmu sodíku o 1 g. Tyto změny byly více vyjádřeny při zvýšeném příjmu sodíku (zvýšení o 2,58 mm Hg systolického tlaku/g vyloučeného sodíku v moči při hodnotách přesahujících 5 g Na za 24 h). Zvýšení dosahovalo 1,74 mm Hg/g vyloučeného Na při celkových odpadech sodíku 3–5 g za 24 h a pouze 0,74 mm Hg/g Na při odpadech sodíku < 3 g za den, $p < 0,001$. Korelace byla více vyjádřena u osob s již přítomnou hypertenzí (2,49 mm Hg/g vyloučeného Na) než u osob bez hypertenze (1,3 mm Hg/g vyloučeného Na do moči, $p < 0,001$). Byla také prokázána významná závislost na věku (2,97 mm Hg/g Na vyloučeného do moči při věku > 55 let, 2,43 mm Hg/g Na při věku 45–55 let a pouze 1,96 mm Hg/g Na při věku < 45 let, $p < 0,001$).

Vylučování draslíku negativně korelovalo se systolickým krevním tlakem, a to také významněji u osob s již přítomnou hypertenzí ($p < 0,001$), a sledovalo analogickou závislost na věku.

Ve druhé části studie bylo vyšetřeno 101 945 osob v 17 zemích, u kterých bylo sledováno vylučování sodíku a draslíku do moči analogickou technikou analýzy standardního ranního vzorku moči přepočtem na jeho denní vylučování. Průměrné odhadnuté vylučování sodíku činilo 4,93 g/den a draslíku 2,12 g/den. Dlouhodobější sledování (v průměru 3,7 roku) s analýzou kardiovaskulárních komplikací a mortality bylo uskutečněno u 3 317 sledovaných osob (3,3 %). Jako referenční hodnota vylučování sodíku do moči byl vybrán vypočítaný průměr 4,00–5,99 g/den. Zvýšený příjem sodíku (> 7 g/24 h) byl spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění a mortality. Toto riziko se akcentovalo u nemocných s již přítomnou hypertenzí ($p = 0,02$). Velmi nízký příjem sodíku (vyloučené množství < 3 g/24 h) však bylo také spojeno se zvýšeným rizikem oběhových komplikací včetně změn v systému renin-angiotensin-aldosteron a aktivity sympatického nervového systému.

Naproti tomu snížené vylučování draslíku (< 1,5 g/24 h) vedlo ke snížení rizika kardiovaskulárních komplikací.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Příjem kuchyňské soli jako součást potravy provází historii člověka dlouhá tisíciletí. Přijímat kuchyňskou sůl je nezbytně nutné, aby byly nahrazeny ztráty sodíku do moči, stolice a potu. Na druhé straně nadměrný příjem soli může ovlivnit výši krevního tlaku v populaci. Je nepochybné, že příjem soli v řadě států přesahuje obecně doporučené optimum. Jak uvádí nedávná studie publikovaná v roce 2012 v Nephrology Dialysis Transplantation E. Ritzem a spol., odhadnutý příjem soli v České republice činil u mužů 16,6 g/den a u žen 10,5 g/den (analýza dietologických protokolů v souboru 2 590 jedinců), který patří k nejvyšším hodnotám v Evropě. Srovnatelná data z Německa vykazují příjem mezi 7,4 g (muži) a 5,9 g (ženy) soli za den, a patří tak spolu s daty ze zemí v okolí Středozemního moře k nejnižším hodnotám v Evropě (pak je ovšem překvapivé, že výskyt hypertenze v Německu je srovnatelný s hypertenzí v ČR). Je tedy zřejmé, že příjem soli v našich podmínkách představuje zhruba dvojnásobek doporučovaného množství, které činí 5–6 g/24 h. Jelikož 1 g NaCl obsahuje 17,1 mmol Na, lze z odpadu sodíku do moči odhadnout příjem kuchyňské soli jednotlivého pacienta. Fyziologická potřeba sodíku u zdravého člověka činí pouhých 10–20 mmol/24 h, což je běžně mnohonásobně překračováno. Bylo zjištěno i nadužívání soli u dětí a příjem soli dále stoupá s věkem. Současné názory podporují doporučený příjem soli v potravě u zdravého člověka v rozmezí 5–6 g, což odpovídá 85–92 mmol Na vyloučeného do moči. U pacientů s chorobami ledvin je třeba přihlédnout k aktuální renální funkci, vyšetřit odpady sodíku do moči a vypočítat frakční exkreci natria, jež činí u zdravého člověka kolem 1 %. S poklesem glomerulární filtrace její hodnota stoupá a může činit v pokročilých stadiích renálního onemocnění i více než 20 %. Tím je zaručena sodíková homeostáza až do pozdních stadií chronického onemocnění ledvin, neboť pokles glomerulární filtrace sodíku je vykompenzován jeho zvýšeným vylučováním do moči, takže výsledná hodnota vyloučeného množství sodíku se i při velkém snížení glomerulární filtrace nemusí měnit. Výjimečně může nastat situace zvýšených ztrát sodíku do moči s rizikem hypovolémie a hypotenze (salt-losing nephropathy). Příjem soli významně ovlivňuje systém renin-angiotensin-aldosteron, jehož aktivace klesá či stoupá dle množství přijaté soli. Se zvýšeným příjmem soli se např. aktivuje gen pro TGFβ a snižuje se tvorba oxidu dusnatého v cévách s následným ovlivněním elasticity a funkce cév. Vysoký příjem natria též zvyšuje produkci asymetrického dimethylargininu (ADMA) a tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů, což může dále akcentovat hypertenzi. Bylo dále ukázáno, že zvýšený příjem soli může ovlivnit i míru proteinurie, a to jak přímým účinkem na intrarenální hypertenzi, tak sníženým účinkem antihypertenzních léků (studie REIN). Z patofyziologického hlediska je u zdravého člověka zvýšený příjem soli spojen se zvýšenou natriurézou, čímž se normalizuje zvýšený objem extracelulární tekutiny (ECT) a také krevní tlak. Je-li tato rovnováha porušena, fixuje se vazokonstrikce potřebná ke vzestupu natriurézy a rozvíjí se hypertenze. Novější studie však ukázaly, že zvýšený příjem soli může být spojen s depozicí osmoticky neaktivního natria v podkoží, aniž by byla ovlivněna

přímo ECT. Takto deponované osmoticky neaktivní natrium umožňuje organismu jemnější regulace se stabilizací sodíkové homeostázy. Avšak i zde může být při vysokém příjmu kuchyňské soli v potravě kapacita tohoto zásobníku osmoticky neaktivního natria překročena a může vést k regresivním změnám v podkoží, ledvinách i myokardu.

Komentované studie jednoznačně prokázaly, že vysoký příjem soli měřený podle zvýšeného množství vyloučeného sodíku močí má jednoznačný vztah k rozvoji a fixaci hypertenze, zvýšení incidence kardiovaskulárních komplikací, a to tím více, čím déle je přítomna závažná hypertenze a čím starší byli sledovaní jedinci. Závažné je též zjištění, že účinnost antihypertenzních léků může být při zvýšeném příjmu soli snížena a také se zvýšeným příjmem soli stoupá již přítomná proteinurie. Na druhé straně extrémně nízký příjem soli (vyloučené množství sodíku < 3 g/24 h) může vést též k oběhovým poruchám a je obecně špatně tolerováno.

Limitací komentovaných studií je nepochybně metoda odhadu vyloučeného množství sodíku a draslíku/24 h z jednorázového ranního vzorku moči, který může být zvláště nepřesný při odhadu vylučování draslíku. Také hodnocení souboru by vyžadovalo rozdělení dle věkových skupin, přítomné hypertenze a z nefrologického hlediska též s ohledem na renální funkci a přítomnou proteinurii. Odhad odpadu sodíku a draslíku může být významně zkreslen též uvedenou depozicí v podkožní tkáni. Nicméně velikost souboru, multicentrická studie, pečlivé statistické hodnocení i klinická zkušenost autorského kolektivu (PURE Investigators) z předních světových pracovišť zabývajících se problematikou hypertenze přináší velmi validní údaje o vlivu příjmu sodíku a draslíku v potravě v populaci i s ohledem na upozornění, že přísná restrikce příjmu soli není optimální.

Literatura

Lambers Heerspink HJ, Navis G, Ritz E. Salt intake in kidney disease – a missed therapeutic oportunity. Nephrol Dial Transpl 2012;27:3435–3442.

Matoušovic, K, Podracká L. Solit nebo nesolit při ledvinných chorobách? Ne více než quantum satis! Vnitř Lék 2012;58:531–535.

Oparil S. Low sodium intake – cardiovascular health benefit or risk? N Engl J Med 2014;371:677–679.

Vegter S, Perna A, Postma MJ, et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2012;23:165–173.

Titze J, Ritz E. Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. J Nephrol 2009;22:177–179.

Steroid-rezistentních případů nefrotického syndromu způsobených mutacemi v jednom genu je 29,5 %

Sadowski EC, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner, Fang H, Halbritter J, Sommers JM, Tan W, et al., the SRNS Study Group and Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2014 Oct 27. pii: ASN.2014050489. [Epub ahead of print]

Idiopatický nefrotický syndrom (INS) zahrnující primární fokálně segmentární glomerulosklerózu (FSGS), minimální změny glomerulů (MCD) a u dětí difuzní mesangiální sklerózu (DMS) jsou druhou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin v prvních dvou dekádách života. Do současnosti bylo identifikováno 27 genů s autosomálně recesivní nebo autosomálně dominantní dědičností, které mohou INS způsobovat.

Šlo o mezinárodní studii, kdy v letech 2003–2013 byla po podepsání informovaného souhlasu izolována DNA z krve 2 016 pacientů (1 783 rodin) se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem (SRNS). Průměrný věk rozvoje nefrotického syndromu byl 41 měsíců (3,4 roku), v rozpětí 0–63 let. Nejvíce pacientů bylo z Evropy (457 z Německa), ale v souboru bylo zastoupeno i 127 rodin z Indie, 24 rodin z Austrálie, 32 asijských rodin a 16 rodin z Jižní Ameriky. Kontrolní skupina byla tvořena 185 dětmi se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem (SSNS). Byla provedena mutační analýza 27 genů, nejprve klasickým sekvenováním a následně po multiplexové PCR (za použití 612 párů primerů k pokrytí 512 kódujících exonů) méně nákladným a rychlejším NGS (new generation sequencing). Panel genů obsahoval 21 genů přenášených autosomálně recesivně *(NPHS2, NPHS1, PLCE1, LAMB2, SMARCAL1, COQ6, ITGA3, MYO1E, COQ2, CUBN, ADCK4, DGKE, PDSS2, ARHGDIA, CD2AP, CFH, ITGB4, NEIL1, PTPRO/GLEPP1, SCARB2, MEFV)* a šest genů s autosomálně dominantním typem dědičnosti *(WT1, INF2, TRPC6, ARHGAP24, ACTN4, LMX1B).*

Klasickým sekvenováním byla zachycena mutace v 392 rodinách, při NGS v dalších 134 rodinách, což bylo celkem 526 rodin s nalezenou mutací z 1 783 rodin (29,5 %). Mutace byly zjištěny v 21 genech z 27 vyšetřovaných genů, 129 bylo nových mutací. Žádné mutace nebyly nalezeny v genech *MEFV, CD2AP, NEIL1, PTPRO, SCARB2* a *ACTN4.* V kontrolní SSNS skupině nebyla nalezena žádná kauzální mutace ve vyšetřovaných genech.

Byla zjištěna negativní korelace mezi věkem nástupu proteinurie a procentem identifikovaných mutací. U nástupu NS do jednoho roku byla zjištěna mutace u 61,3 % dětí, mezi 2. a 5. rokem u 25 %, mezi 7. a 12. rokem u 17 % a po 12. roce u 10 % dětí. U mladých dospělých 19–25 let bylo dokonce vyšší procento záchytu mutací (21,4 %) než u adolescentů.

Mutace v genech autosomálně recesivních forem INS se manifestují v časném dětství. U SRNS během prvních tří měsíců je ve 40 % mutovaný gen *NPHS1*, v 10,6 % gen *NPHS2*, v 8,5 % gen *WT1* a v 5,5 % gen *LAMB2*. U pacientů se SRNS v dětství (1–18 let) je nejčastěji mutovaný gen *NPHS2* (5,7–12,7 %). Mutace v genu *WT1* mají i druhý vrchol výskytu, kdy byly nalezeny i po 18. roce věku. Geny, které se účastní biosyntézy koenzymu Q10, byly mutovány u 1 % SRNS. Záchyt mutací v genech pro SRNS přenášených autosomálně recesivně byl nejvyšší v zemích s vysokým procentem příbuzenských sňatků (až 71,4 % v Saúdské Arábii).

Dalším zajímavým zjištěním byly korelace genotypu a fenotypu. U mutací *PLCE1* byl významně časnější nástup NS u střihových mutací ve srovnání s mutacemi vedoucími ke kratšímu proteinu na C-konci a záměnnými mutacemi. U genu *NPHS1* nebyla žádná korelace s nástupem NS a genotypem. U genu *LAMB2* byly mutace na začátku proteinu (N-konci) spojeny s velmi časným nástupem NS (před druhým měsícem). U mutací genu *NPHS2* v Evropě byl časnější nástup NS (v průměru v 17 měsících) u záměny Arg138Gln ve srovnání s mutovanými alelami Leu312Val (96 měsíců) a Val180Met (97,5 měsíce). Častá polymorfní alela Arg229Gln vede k INS pouze ve spojení s kauzální mutací na druhé alele genu a je spojena s pozdějším nástupem proteinurie.

Zjištění mutací u pacientů s INS vede ke snížení podání kortikoidů a další imunosuprese, naopak tito pacienti jen výjimečně relabují po transplantaci štěpu. Pacienti s mutacemi genů uplatňujícími se v biosyntéze Q10 mohou být koenzymem léčeni, pacienti s mutacemi v genu *CUBN* mohou být léčeni vitaminem B_{12}. U pacientů bez nalezené mutace NGS je možné hledat nové zodpovědné geny celogenomovým sekvenováním nebo hledat nové patogenetické faktory INS u přesněji definované skupiny pacientů.

KOMENTÁŘ
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Primární FSGS je příčinou nefrotického syndromu u více než 20 % mladých pacientů. Pro pacienty se steroid-rezistentním INS je často obtížné najít účinnou léčbu, rekurence po transplantaci ledviny je vysoká (11–50 %). Pokud pacienti nereagují na léčbu kortikoidy ani jinými imunosupresivy, dochází asi u 50 % během 8–10 let k selhání ledvin. Pacienti s jednoznačně genetickými formami INS jsou na imunosupresivní terapii většinou rezistentní. Riziko rekurence po transplantaci je u pacientů s genetickými formami onemocnění výrazně nižší.

Zatím byla většinou prováděna mutační analýza sedmi genů (NPHS1, NPHS2, ACTN4, TRPC6, CD2AP, PLCE1, IFN2) účastnících se nejčastěji v patogenezi FSGS/MCD. Výskyt nalezených mutací dle věku byl podobný jako v popsané studii. V této studii bylo u velkého, dobře definovaného souboru pacientů analyzováno 27 genů. Metoda NGS umožňuje analýzu velkého množství genů najednou relativně rychle (během týdnů) a levněji než klasické Sangerovo sekvenování. V této studii byl záchyt kauzálních mutací u pacientů se SRNS mladších 25 let téměř 30 %.

Byli analyzováni pacienti různých ras a byly nalezeny tzv. zakladatelské mutace pro různé oblasti na světě, které jsou zde pak i nejčastější, což může urychlit mutační analýzu. Byla poprvé nalezena korelace mezi genotypem a fenotypem u mutací v genech PLCE1 a LAMB2. U genu NPHS2 byly popsány některé patogenní alely, které jsou spojeny s pozdějším nebo časnějším nástupem SRNS.

Co se týče terapeutického dopadu, pokud je jednoznačně zjištěna genetická příčina INS, je dobré minimalizovat imunosupresivní terapii. U všech pacientů s autosomálně recesivní formou INS byly dobře definovány jednoznačně kauzální mutace na obou alelách zodpovědných genů v poloze trans. Mutace musely vést ke kratšímu proteinu, záměnné mutace musely být buď popsány v databázi mutací, nebo vysoce konzervovány mezidruhově a vyhovět alespoň dvěma ze tří testů kauzality. Výjimkou je alela Arg229Gln, což je polymorfní alela přítomná až u 10 % české populace. Jedna alela, i pokud má pacient dvě tyto alely, nevede k nefrotickému syndromu. Pokud je však Arg229Gln v kombinaci s jinou kauzálně změněnou alelou v pozici trans, je příčinou SRNS s pozdním nástupem. Pozici trans zjistíme jedině vyšetřením DNA rodičů. Pokud je u pacientů nalezena u autosomálně recesivních forem mutace SRNS pouze na jedné alele, není možné předpovídat odpověď ani na imunosupresivní terapii, ani na transplantaci štěpu (Jungraithmayr et al., 2011).

Geny, které se účastní biosyntézy koenzymu Q10 (COQ2, COQ6, PDSS2, ADCK4), byly mutovány u 1 % SRNS. Tito pacienti by mohli být indikováni k léčbě koenzymem Q10. Dva pacienti s mutacemi PLCE odpověděli na léčbu kortikosteroidy a ciklosporinem (Hinkes et al., 2006).

Mutace v genech s autosomálně dominantním INS se většinou manifestují proteinurií často až v adolescenci nebo u mladých dospělých. V této studii nebyla překvapivě nalezena žádná mutace v genu ACTN4 na rozdíl od dřívějších studií. Nejčastěji v devíti rodinách byly popsány mutace v INF2 (invertovaný formin), což je ve shodě s dřívějšími publikacemi, kdy mutace INF2 jsou u dospělých s autosomálně dominantní INS nejčastější (Barua et al, 2013). Sporný je terapeutický přínos zjištění autosomálně dominantních forem. Vzhledem k tomu, že se častěji projevují střední proteinurií a pomalou progresí renální insuficience, nejsou pacienti často léčeni imunosupresí. U popsaných případů zatím nedocházelo k rekurenci po transplantaci.

Nyní je v České republice dostupná mutační analýza genu NPHS2 a WT1 (u pacientů s nástupem SRNS v dětství), u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou ukazující na autosomálně dominantní dědičnost je možné vyšetřit mutace genu ACTN4, TRPC6 a INF2.

Literatura

Barua M, Brown EJ, Charoonratana VT, et al. Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2013;83:316–322.

Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nat Genet 2006;38:1397–1405.

Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. J Am Soc Nephrol 2011;22:579–585.

Statiny v prevenci kontrastem indukované nefropatie – dlouho očekávaný průlom, nebo další slepá ulička?

Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney. J Am Coll Cardiol 2014;63:62–70.

Lee JM, Park J, Jeon KH, et al. Efficacy of short-term high-dose statin pretreatment in prevention of contrast-induced acute kidney injury: updated study-level meta-analysis of 13 randomized controlled trials. PLoS One 2014;9(11):e111397.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (CI-AKI) představuje velmi rozšířený problém – přinejmenším pokud vycházíme z liberální definice založené na vzestupu sérové koncentrace kreatininu o více než 26,5 μmol/l v průběhu 48 hodin po nitrožilním podání jodové kontrastní látky (Fliser et al., 2014). Okamžité projevy CI-AKI jsou většinou zanedbatelné, ale mohou být i velmi závažné – v podobě náhlého prudkého zhoršení funkce ledvin, výjimečně až s potřebou dialýzy. Na velkých souborech pacientů lze ukázat, že vznik CI-AKI souvisí se zvýšenou krátkodobou i dlouhodobou úmrtností (Finn, 2006). Budeme-li CI-AKI považovat za zvláštní případ akutního poškození ledvin sdílející jeho obecné rysy (což ale není samozřejmé), musíme zvážit také možnost urychlení nebo i spuštění chronického onemocnění ledvin (CKD) jako následek CI-AKI. Současně je však třeba upozornit i na další aspekt CI-AKI – nepřiměřená obava z poškození funkce ledvin může oddálit provedení kontrastního vyšetření, které je pro pacienta nezbytné, nebo mu může zabránit. Dojít k tomu může v naléhavé situaci, ale také během vyšetřování preemptivních příjemců transplantace ledviny. Zdrojem předpojatosti (bias) vůči kontrastním látkám mohou být situace, v nichž se působení kontrastu kombinuje s dalšími faktory akutního poškození ledvin. Jednoduše řečeno, k nápadnému zhoršení funkce ledvin dochází často v situacích, které vyžadují podání kontrastní látky (sepse, cévní mozkové příhody apod.) a poškození ledvin je pak zpětně připsáno právě kontrastní látce. Na druhé straně vlastní CI-AKI se od ostatních forem akutního poškození ledvin podstatně liší právě přesným časovým určením, a tedy zároveň příležitostí zasáhnout již preventivně. Navzdory této neobvyklé výhodě a velkému úsilí je ovšem třeba přiznat, že naše úspěchy jsou zatím velice omezené. Máme proto řadu dobrých důvodů zamyslet se nad výskytem, příčinami, důsledky a především možnostmi, jak ovlivnit průběh CI-AKI.

Rizikové okolnosti vzniku CI-AKI jsou popsány velmi dobře a zahrnují především vyšší věk, přítomnost diabetes mellitus, předchozí poruchu funkce ledvin, sníženou hydrataci, anémii, druh a dávku jodového kontrastu (Andreucci et al., 2014). Vztah těchto

faktorů k rozvoji CI-AKI je přitom poměrně silný, takže skutečný výskyt CI-AKI výrazně závisí na výběru pacientů a klinické situaci. Zatímco u pacientů s lehkou poruchou funkce, kteří podstupují ambulantní vyšetření výpočetní tomografií, je CI-AKI postiženo méně než 1 %, v případě nemocných na jednotkách intenzivní péče nebo po koronární intervenci vzniká CI-AKI až u 15 % osob (Finn, 2006; Andreucci et al., 2014). Tato různorodost může být i jedním z důvodů, proč je obtížné určit jednotný mechanismus poškození ledvin kontrastní látkou, ačkoli zdánlivě jde o velmi dobře vymezený problém. Tkáněmi, které jsou nejvíce vystaveny působení kontrastní látky, jsou endotel (místo podání) a tubulární buňky (zahuštění v průběhu vylučování). Z toho vyplývající porucha prokrvení a přímé poškození tubulů se střetává na úrovni povrchových oblastí dřeně, což dobře odpovídá tubulointersticiální povaze CI-AKI, ale také závěrům klinických a experimentálních studií. Důležitým mechanismem způsobujícím vazokonstrikci je zřejmě snížení koncentrace oxidu dusnatého – zčásti vyčerpáním reakcí s volnými kyslíkovými radikály, zčásti v důsledku přímé toxicity jodové složky kontrastní látky. Ta sleduje klasickou kaspázovou cestu apoptózy a nejspíše stojí i v pozadí tubulárního poškození (Andreucci et al., 2014). K těmto základním mechanismům se pak přidružují další škodlivé vlivy v závislosti na konkrétní klinické situaci. Přitom ze studií zabývajících se CKD a AKI víme, že právě zevní vrstvy dřeně jsou nejzranitelnější, a to zejména pokud dojde k prohloubení fyziologické hypoxie této oblasti.

V současnosti je za jediné prokazatelně účinné opatření v prevenci CI-AKI považována předběžná hydratace pokračující i po vlastním podání kontrastní látky. Smysl má rovněž používání izoosmolárních přípravků a omezení dávky kontrastní látky. Naproti tomu další prostředky, zejména podání N-acetylcysteinu (NAC), alkalizace bikarbonátem a mimotělní očišťovací metody, zřejmě účinnost postrádají (Andreucci et al., 2014). Nicméně tyto postupy se přes velmi sporný přínos při své relativní neškodnosti v praxi stále běžně používají. První zprávy ukazující na možný příznivý účinek statinů v prevenci CI-AKI pocházejí z roku 2005, měly však zpočátku pouze epidemiologický charakter (Khanal et al., 2005). V průběhu uplynulého desetiletí se ovšem nahromadily další, spolehlivější doklady. Dvě nejrozsáhlejší randomizované studie byly publikovány v letošním roce: PRATO-ACS (n = 504) a TRACK-D (n = 2 998). Aktuální metaanalýzy randomizovaných studií se tak již zakládají na poměrně velkém souboru téměř 6 000 pacientů a ukazují v souhrnu zhruba 50% snížení rizika CI-AKI ve skupině pacientů, jimž byl podáván statin (Lee et al., 2014). Nevyhnutelná nesourodost těchto studií sice na jedné straně znesnadňuje spolehlivé hodnocení, na druhé straně však dovoluje zkoumat působení statinů ve vztahu k dalším podmínkám: příznivý vliv statinů pravděpodobně přetrvává, byť v menší míře, bez ohledu na věk, typ kontrastní látky, podání N-acetylcysteinu a riziko CI-AKI (přítomnost CKD nebo koronárního syndromu).

Do největší (čínské) randomizované studie (TRACK-D) bylo zařazeno bezmála 3 000 pacientů o průměrném věku 61 let, s diabetem a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu II nebo III (Han, 2014). Pacienti podstoupili koronární nebo jinou angiografii a zhruba polovina zároveň intervenční zákrok. Přestože tedy byly naplněny všechny hlavní podmínky pro vznik CI-AKI (snad s výjimkou pobytu na JIP, ovšem téměř pětina pacientů prodělávala koronární příhodu), objevila se CI-AKI pouze u 3,9 % pacientů kontrolní skupiny. Z pacientů, kteří dostávali 10 mg rosuvastatinu dva dny před vyšetřením a tři dny po něm (celkem 50 mg rosuvastatinu), bylo postiženo pouze 2,3 % pacientů (p = 0,01). To obnáší snížení rizika vzniku CI-AKI o 42 % a nutnost léčit 62 pacientů, aby bylo možné zabránit vzniku jedné CI-AKI. K selhání funkce ledvin vyžadujícímu dialýzu došlo pouze u dvou pacientů kontrolní skupiny. Tento rozdíl, stejně jako rozdíl v mortalitě (tři oproti pěti) nebyl statisticky významný. Kromě lepší funkce ledvin měli pacienti léčení statiny další výhodu v podobě nižšího výskytu srdečního selhání. Na základě *post hoc* analýzy se zdá, že větší prospěch z léčby měli pacienti s lehčí formou onemocnění ledvin (CKD II oproti CKD III). Naopak u pacientů, jimž byly v období vyšetření podávány tekutiny (zhruba polovina pacientů v obou skupinách), nebyl ve výskytu CI-AKI patrný rozdíl. Je však možné, že právě nemocní bez periprocedurální hydratace čelili největšímu riziku CI-AKI (důvodem nepodat tekutiny mohlo být srdeční selhání). Účinek statinů zřejmě nelze vysvětlit ani uvedeným působením na srdeční selhání – obě skupiny, tj. pacienti s rozvojem CI-AKI a pacienti se zhoršením srdečního selhání, se navzájem nepřekrývaly.

Do studie PRATO-ACS byli zařazeni pacienti s nestabilní anginou pectoris nebo akutním koronárním syndromem bez elevace úseku ST, kteří měli podstoupit časnou koronarografii (Leoncini et al., 2014). Hlavní rizikové faktory byly tedy velmi podobné předchozí studii, včetně převládajícího onemocnění ledvin ve stadiu II, diabetiků zde však byla pouze pětina. Přesto byl výskyt CI-AKI trojnásobný: u pacientů statinové skupiny dosáhl 6,7 %, zatímco v kontrolní skupině 15 % (p = 0,003). Jedním z důvodů mohl být krátký odstup od koronární příhody, v průměru kolem 30 hodin. Neodkladný charakter výkonu ovlivnil i použité dávkovací schéma – první den 40 mg rosuvastatinu, dále pak 20 mg denně (tzn. vyšší dávka za kratší období než ve studii TRACK-D). Relativní riziko CI-AKI ve skupině léčené statiny zde činilo 0,45 oproti 0,59 ve studii TRACK-D. Potřeba dialýzy, dlouhodobé zhoršení funkce ledvin ani úmrtnost se mezi oběma skupinami nelišily, statistické významnosti dosáhl ještě složený parametr kardiovaskulárních a renálních příhod během třicetidenního období po vyšetření – méně jich bylo v léčené skupině (3,6 % oproti 7,9 %; p = 0,036).

KOMENTÁŘ
MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

Popsaný účinek statinů se zdá být v příkrém rozporu s obecně přijímaným mechanismem jejich působení, tj. příznivým ovlivněním složení lipoproteinové frakce krevní plazmy. Na základě mortalitních studií u pacientů s kardiovaskulárním rizikem bychom očekávali pozorovatelný přínos až v horizontu let. Důsledky inhibice 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym-A-reduktázy jsou ovšem mnohem pestřejší než zmíněné metabolické změny (Zhou et Liao, 2010; Andreucci et al., 2014). Jedním z produktů reakce katalyzované tímto enzymem jsou totiž izoprenoidy, které po vazbě na cystein (prenylace) poskytují cílovému proteinu (G-proteiny jako Rho, Ras) schopnost pronikat lipidovými membránami. Tato vlastnost je přitom nezbytná pro přenos důležitých signálů do buněk, např. dráhy aktivace PPAR nebo NF-κB. Mezi účinky statinů nezávislé na cholesterolu tak patří zejména zlepšení funkce endotelu (indukce syntézy NO), inhibice množení buněk hladké svaloviny cévní stěny a makrofágů, antioxidační nebo protizánětlivé působení. Zejména vazodilatace navozená oxidem dusnatým a potlačení oxidačního stresu by mohly hypoteticky vysvětlit bezprostřední příznivý vliv statinů na CI-AKI. Přes svoji nepopiratelnou lákavost jsou však tyto tzv. pleiotropní účinky statinů u člověka zatím podporovány pouze nepřímými klinickými důkazy.

Třebaže důkazy o preventivním působení statinů na vznik CI-AKI postupně narůstají, je nutno kriticky zhodnotit jejich skutečnou výpovědní hodnotu. Všechny dosavadní studie pracují

se zástupným ukazatelem výskytu CI-AKI, zatímco skutečně „tvrdé" výsledné ukazatele, jako je potřeba náhrady funkce ledvin nebo úmrtnost, nevycházejí významně. Ověření takových účinků by vzhledem k nízké četnosti příhod zřejmě vyžadovalo ještě řádově větší soubory pacientů. Epidemiologické studie vlivu AKI na dlouhodobou funkci ledvin sice ukazují škodlivost opakovaných epizod, ale přenositelnost na podmínky CI-AKI je nejistá. Lehké přechodné zhoršení funkce ledvin nemusí mít přímý dopad na budoucí vývoj a může představovat spíše určitý zátěžový test prokazující zranitelnost mikrocirkulace a pohotovost ke vzniku CKD. Není také zřejmé, do jaké míry statiny skutečně působí přímo na toxicitu kontrastních látek a nakolik ovlivňují spíše další faktory poškození ledvin související s koronárním syndromem a vlastní intervencí. Není proto možné říci, zda budou statiny stejně prospěšné rovněž u neinvazivních kontrastních vyšetření (výpočetní tomografie). Nevyřešená zůstává také otázka případné synergie s dalšími preventivními opatřeními. Statiny zřejmě působí nezávisle na N-acetylcysteinu, ale vztah k hydrataci je nejasný. Další otázky, které je třeba zodpovědět, jsou následující: Jaká je vhodná cílová populace podle komorbidit či stupně onemocnění ledvin? Jaká je přiměřená dávka a doba léčby? Při jakých vyšetřeních je podání statinů účelné?

Vzhledem k nízkým nákladům a nepatrnému riziku krátkodobé léčby statiny je nicméně v mezidobí možno jejich podání doporučit. Vhodný režim by mohl být založen na výše citované studii, tedy 10 mg rosuvastatinu denně dva dny před vyšetřením a tři dny po něm. Léčba by měla být cílena především na starší diabetiky s lehčí poruchou funkce ledvin (CKD II), jejichž stav nepřipouští hydrataci v doporučované dávce. Je nicméně pravděpodobné, že velká většina takto vymezené populace již v nějaké podobě léčbu statiny dostává a podklady ke změně přípravku nebo zvýšení dávky za těchto okolností zajisté nemáme. Průlomem v prevenci kontrastní látkou indukované nefropatie se tedy statiny téměř jistě nestanou – zda budou další slepou uličkou, ukáže teprve čas.

Literatura

Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. Biomed Res Int 2014;2014:362725.

Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2006;21(6):i2–i10.

Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2012;27:4263–4272.

Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2014;63:62–70.

Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. Am J Med 2005;118:843–849.

Lee JM, Park J, Jeon KH, et al. Efficacy of short-term high-dose statin pretreatment in prevention of contrast-induced acute kidney injury: updated study-level meta-analysis of 13 randomized controlled trials. PLoS One 2014;9(11):e111397.

Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). J Am Coll Cardiol 2014;63:71–79.

Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. – Basic research and clinical perspectives. Circ J 2010;74:818–826.

Imunita proti střevním patogenům hraje důležitou roli v patogenezi IgA nefropatie

Kiryluk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014;25:1357–1366.

IgA nefropatie je celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidou. Výskyt IgA nefropatie je nejvyšší ve východní Asii a v Číně je IgA nefropatie nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Incidence terminálního chronického selhání ledvin na podkladě IgA nefropatie je ve východní Asii čtyřikrát vyšší než v Evropě a sedmkrát vyšší než u Afroameričanů. IgA nefropatie postihuje všechny věkové skupiny, ale nejvyšší incidenci má ve druhé a třetí dekádě života. Patogeneze onemocnění a příčina etnických rozdílů a rozdílů ve věku v době prezentace onemocnění není zcela jasná a předpokládá se, že významnou roli hrají genetické faktory.

Předchozí tři celogenomové asociační analýzy (Feehally et al., 2010; Gharavi et al., 2011; Kiryluk et al., 2012 – poslední z nich jsme měli možnost se zúčastnit) prokázaly asociaci rizika vývoje IgA nefropatie s polymorfismy v HLA (HLA-DQ-HLA-DR, TAP1-PSMB8 a HLA-DP) na chromosomu 6p21 a dále identifikovaly čtyři další lokusy mimo HLA oblast, které hrají roli v riziku vývoje IgA nefropatie – úsek na chromosomu 1q32 s delecí genu pro protein příbuzný s faktorem H-komplementu – complement factor H related protein (delece CFHR3-CFHR1), úsek chromosomu 8p23 obsahující shluk genů DEFA pro α-defenziny, úsek chromosomu 17p13 (včetně genu pro TNFSF13, známého také jako APRIL) a úsek chromosomu 22q12 zahrnující gen HORMAD2 a několik dalších genů.

HLA oblast je asociována s řadou dalších autoimunitních chorob (např. produkt genu TAP1-PSMB8 hraje roli v prezentaci antigenu), roli v imunitní odpovědi hraje i většina dalších identifikovaných genů – CFHR přispívá k inhibici aktivace komplementu, α-defenziny jsou antibakteriální peptidy, TNFSF13 – APRIL je faktor stimulující B-lymfocyty. Méně jasná je role produktu genu HORMAD2, který hraje roli v reparaci chromosomových zlomů při meióze v pohlavních buňkách a spermatogenezi (Wojtasz et al., 2012).

Polymorfismy v popsaných lokusech vysvětlily dohromady jen cca 5 % celkového rizika onemocnění, ale rozdíly ve výskytu polymorfismů těchto genů vysvětlují podstatnou část rozdílů v riziku mezi různými etnickými skupinami. Rizikové alely popsaných genů se vyskytují podstatně častěji v asijské než v evropské populaci. Komentovaná nová celogenomová studie se zaměřila na nalezení dalších rizikových lokusů v evropské populaci.

V první fázi byla celogenomová analýza provedena u 2 747 evropských pacientů s biopticky prokázanou IgA nefropatií a 3 592 kontrol a u již dříve prezentované kohorty 1 194 čínských pacientů s IgA nefropatií a 902 kontrol (testovací kohorta). Výsledky asociační analýzy z obou kohort byly pak kombinovány ve formě metaanalýzy. Bylo identifikováno několik nových signálů, z nichž nejsilnější ($p < 0{,}00001$) byly genotypizovány u další (validační) kohorty 4 911 pacientů s IgA nefropatií a 9 002 kontrol a poté byla provedena finální metaanalýza dat zahrnující obě kohorty o celkovém počtu 20 612 osob. Tento postup umožnil identifikovat i jen o 15–25 % vyšší riziko spojené s jednotlivými alelami.

Finální kombinovaná analýza odhalila na celogenomové úrovni šest nových významných signálů – čtyři signály ve třech nových lokusech na chromosomu 1p13 (lokus VAV3), 9q34 (lokus CARD9) a 16p11 (lokus ITGAM-ITGAX) a dva nové nezávislé signály v rámci již dříve identifikovaných lokusů v oblastech HLA-DQ-HLA-DR a DEFA. Nová analýza také potvrdila devět již dříve identifikovaných lokusů: 6p21 (HLA-DQ-HLA-DR, TAP1-PSMB8 a HLA-DP), 1q32 (lokus s delecí CFHR3-CFHR1), 8p23 (lokus DEFA), 17p13 (lokus TNFSF13) a 22q12 (lokus HORMAD2).

Nejsilnější nový signál mimo HLA oblast představoval lokus ITGAM-ITGAX na chromosomu 16p11. ITGAX kóduje pro leu-

kocyty specifický integrin αX, který je součástí komplementového receptoru 4 (CR4) a hraje roli v adhezi a migraci leukocytů a fagocytóze komplementem pokrytých buněk nebo molekul monocyty a makrofágy. Riziková alela T v tomto lokusu představuje původní (ancestrální, šimpanzí) alelu, která se vyskytuje v evropské populaci s frekvencí 0,82 a v asijské populace s frekvencí 1,0, a nemohla být proto v asijské populaci jako riziková identifikována. Komplexnost celé problematiky ilustruje, že stejná alela v tomto genu je protektivní ve vztahu k systémovému lupus erythematodes (SLE). V rámci této oblasti, ale na jiném místě byla identifikována další nezávislá riziková (neancestrální) alela, která se vyskytuje u 36 % Evropanů a 75 % Asiatů. Obě rizikové alely jsou asociovány se zvýšenou expresí ITGAX na periferních krevních buňkách.

Další riziková alela byla odkryta v evropské i asijské populaci na chromosomu 9q34 v genu CARD9 (caspase recruitment domain-containing protein 9), jehož produktem je adaptorový protein, který stimuluje aktivaci prozánětlivého faktoru NF-κB. Riziková alela je asociována s vyšší expresí CARD9 v monocytech a dalších periferních krevních buňkách. Stejná alela také zvyšuje riziko ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby.

Další signál na chromosomu 1p13 byl polymorfismus v intronu genu VAV3 (guanine nucleotide exchange factor for RhoA), který kóduje faktor vyměňující nukleotid obsahující guanin u Rho GTPázy, důležitý pro vývoj B-lymfocytů a T-lymfocytů a prezentaci antigenu. Alela VAV3 riziková pro IgA nefropatii se liší od alely VA3 asociované s hypothyreózou a není s ní asociována.

Byly také identifikovány nové a etnicky specifické signály v již známých lokusech: v oblasti HLA-DQ-HLA-DR a v genu pro PSMB8, který je asociovaný se zvýšenou expresí genů TAP2, PSMB8 a PSMB9, jež hrají roli ve zpracování a prezentaci antigenu, v periferních krevních buňkách, a etnicky specifický i etnicky nespecifický signál v genu pro DEFA (kódujícím antimikrobiální peptid α-defenzin; polymorfismus genu pro DEFA nebyl zatím popsán u žádné jiné choroby a může být pro IgA nefropatii specifický). Potvrzena byla asociace IgA nefropatie s dříve popsanými geny CFHR3-CFHR1, HLA-DP, TNFSF13 a HORMAD2. Popsané genetické změny aktuálně vysvětlují 6,2 % celkového rizika u evropské a 7,6 % celkového rizika u asijské populace.

Celkové genetické riziko (vypočtené jako vážený součet rizikových alel dělený logaritmem s jednotlivými lokusy spojeného relativního rizika) korelovalo s věkem v době diagnózy, každý kvintil genetického rizika byl spojen s první prezentací onemocnění o 1,2 roku dříve a nejsilněji s věkem v době diagnózy koreloval polymorfismus rs7763262 v lokusu HLA-DQ-HLA-DR.

Autoři ukázali již ve své předchozí práci (Kiryluk et al., 2012) a v této práci na ještě větším vzorku potvrdili, že celosvětové rozložení rizikových alel IgA nefropatie koreluje se vzdáleností od Afriky a s prevalencí IgA nefropatie. Tento nález lze nejlépe vysvětlit polygenní adaptací na místní prostředí.

Geny spojené se zvýšeným rizikem IgA nefropatie byly často spojeny i se zvýšeným (nebo sníženým) rizikem pro další onemocnění. Největší počet takovýchto překryvů byl zjištěn v HLA-DQ-HLA-DR oblasti, kde alely zvyšující riziko IgA nefropatie byly asociovány také se zvýšeným rizikem revmatoidní artritidy, systémové sklerózy, alopecia areata, Gravesovy choroby, folikulárního lymfomu, diabetu 1. typu a deficience IgA. Alely zvyšující riziko IgA nefropatie ale na druhé straně snižovaly riziko SLE, roztroušené sklerózy, ulcerózní kolitidy a hepatocelulárního karcinomu. Z lokusů mimo HLA oblast byla zaznamenána asociace se zvýšeným rizikem nespecifických střevních zánětů (CARD9), zvýšenou koncentrací nealbuminových proteinů v séru a koncentracemi IgA (TNFSF13), makulární degenerací (CFHR3-CFHR1) a diabetem 1. typu (HORMAD2). S geny pro ITGAM-ITGAX a CFHR3-CFHR1 bylo asociováno snížené riziko SLE a s genem HORMAD2 snížené riziko nespecifických střevních zánětů.

Další detailní analýza ukázala, že většina genů asociovaných s IgA nefropatií hraje roli v udržování střevní slizniční bariéry a regulaci střevní slizniční imunitní odpovědi. Rizikové geny IgA nefropatie jsou asociovány s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou (CARD9, HORMAD2 a HLA-DQB1). ITGAM-ITGAX hraje roli v regulaci střevních buněk produkujících IgA a ITGAM je nezbytný pro interakci mezi receptorem pro Fc fragment IgA (FcαR – CD89) a sekrečním IgA, hlavní formou IgA na sliznici. Alfa-defenziny jsou normálně exprimovány střevními Panethovými buňkami a chrání je před vodními patogeny a patogeny z potravy. Deficience α-defenzinů 5 a 6 je asociována s Crohnovou chorobou. CAR9, VAV2, PSMB8 a PSMB9 hrají roli v aktivaci NF-κB a mají nezastupitelnou roli v stabilizaci intestinální epitelové bariéry a kontrole místní zánětlivé odpovědi v průběhu infekce.

Z 582 non-HLA genů asociovaných s autoimunitními a zánětlivými onemocněními bylo 87 volně asociováno ($p < 0,05$) s IgA nefropatií (vysoce signifikantní nadbytek pozitivních asociací, $p < 0,0001$). Tyto další signály (pod replikačním prahem stávající studie) by měly být studovány v dalších studiích. Studium spojitosti genů signifikantně asociovaných s IgA nefropatií ukázalo těsnou korelaci s již definovanými skupinami genů uspořádaných jako „střevní imunitní síť spojená s produkcí IgA" a „infekce leishmanií" (protozoální infekce postihující kůži, vnitřní orgány a sliznice).

Významné zastoupení genů asociovaných s IgA nefropatií mezi geny majícími vztah k intestinální imunitě a slizničním patogenům naznačovalo možnou souvislost, že by známá geografická distribuce IgA nefropatie mohla být způsobena adaptací k místnímu prostředí. Byla prokázána silná pozitivní asociace mezi genetickým skóre IgA nefropatie a lokální diverzitou patogenů, zejména střevních červů. V konečné analýze bylo genetické skóre IgA nefropatie nezávisle asociováno pouze s diverzitou střevních červů a geografií.

KOMENTÁŘ
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Tato dosud největší celogenomová asociační studie identifikovala šest nových signálů, které přispívají k riziku IgA nefropatií, včetně čtyř v nových lokusech (ITGAM-ITGAX, VAV3 a CARD9) a dvou ve známých oblastech (HLA-DQB1 a DEFA), a potvrdila devět již dříve známých celogenomově významných signálů. Lokusy, pro které byla v této studii prokázána asociace s IgA nefropatií, ukazují na souvislost tohoto onemocnění s udržováním intestinální střevní bariéry, aktivací slizniční produkce IgA, signalizací NF-κB, obranou proti intracelulárním patogenům a aktivací komplementu. Celkově těchto 15 nezávislých rizikových alel významně ovlivňuje věk manifestace onemocnění. Geny predisponující pacienty k IgA nefropatii se navíc významně překrývají s lokusy pro jiná autoimunitní a zánětlivá onemocnění, což zařazuje IgA nefropatii do tohoto spektra. Nápadná asociace rizikových alel s geografickou distribucí onemocnění a lokální diverzitou parazitů ukazuje na mnohonásobnou adaptaci k zevnímu prostředí. Samotné parazitární infekce mohou být dostatečným zdrojem příslušného selektivního tlaku. V minulosti byly parazitární střevní infekce významným zdrojem morbidity a mortality a ještě dnes postihují 25 % světové populace s nejvyšším výskytem v Asii. Již v minulosti bylo prokázáno, že se sekundární IgA nefropatie může vyvinout ze schistosomiázy, běžného parazitárního onemocnění. Schistosomiáza specificky postihuje schopnost ITGAM-pozitivních

(CD11b⁺) dendritických buněk stimulovat CD4⁺ T-lymfocyty. Zvýšený výskyt IgA nefropatie v některých geografických oblastech tak může představovat nepříznivý důsledek protektivní adaptace na slizniční invazi lokálními patogeny.

Potencovaná imunitní odpověď zajištěná rizikovými alelami může současně vysvětlit známou asociaci slizničních infekcí s aktivací IgA nefropatie. Interakce mezi hostitelem a patogenem má podobný kritický vliv na genetickou dispozici k nespecifickým střevním zánětům. S tím jistě souvisí to, že genetické lokusy predisponující k IgA nefropatii jsou buď přímo asociovány s rizikem nespecifických střevních zánětů (HLA-DQ-HLA-DR, CARD9 a HORMAD2), nebo kódují proteiny, které hrají roli v udržování intestinální slizniční bariéry nebo regulaci slizniční imunitní odpovědi (DEFA, TNFSF13, VAV3, ITGAM-ITGAX a PSMB8), a také to, že slizniční infekce vyvolávají u IgA nefropatie epizody aktivity glomerulonefritidy (charakterizované makroskopickou hematurií), a také s tím jistě souvisí role IgA v obraně sliznic. Asociace genů zvyšujících riziko IgA nefropatie s geny predisponujícími k jiným autoimunitním a zánětlivým onemocněním ukazuje na možnost identifikovat zejména u pacientů s časným nástupem onemocnění další rizikové alely s celogenomovým významem.

Tato významná studie tedy výrazně posunula naše pochopení patogeneze IgA nefropatie a identifikovala i některé potenciální cílové molekuly pro případné terapeutické intervence (např. možnost interferovat s působením TNFSF13 již existuje a je aktuálně testována u pacientů se systémovým lupus erythematodes).

Komentovaná studie přesvědčivě ukázala, že intestinální imunitní odpověď hraje primární roli ve vývoji IgA nefropatie i její aktivaci. Imunosupresiva působící primárně ve střevě by tedy mohla mít stejný účinek jako léky působící systémově a současně by mohla mít výrazně méně nežádoucích účinků, a bylo by je tedy např. možno podávat dlouhodobě. Lokálně působící syntetický kortikosteroid budesonid s preferenčním uvolňováním v ileocékální oblasti a omezenou střevní absorpcí snížil v malé pilotní studii u pacientů s IgA nefropatií proteinurii (Smerud et al., 2011). Na jaře příštího roku by měly být k dispozici výsledky právě probíhající multicentrické randomizované kontrolované studie s budesonidem, která by měla ukázat jeho možné místo v léčbě pacientů s IgA nefropatií.

Recentní pokrok v pochopení genetické dispozice k IgA nefropatii a patogeneze tohoto onemocnění by tak brzy mohl přinést i významný pokrok v léčbě tohoto nebezpečného, pomalu progredujícího onemocnění se stále špatnou dlouhodobou prognózou.

Literatura

Feehally J, Farrall M, Boland A, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. J Am Soc Nephrol 2010;21:1791–1797.

Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. Nat Genet 2011;43:321–327.

Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. PLoS Genet 2012;8:e1002765.

Smerud HK, Bárány P, Lindstrom K, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3237–3242.

Wojtasz L, Cloutier JM, Baumann M, et al. Meiotic DNA double-strand breaks and chromosome asynapsis in mice are monitored by distinct HORMAD2-independent and -dependent mechanisms. Genes Dev 2012;26:958–973.

Citrát železitý – jeden lék, dva účinky

Lewis JB, Sika M, Koury JM, et al. Ferric citrate controls phosphorus and deliveres iron in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol 2014; 26: e-pub Jul 24. ASN.2014020212

Citrát železitý (ferric citrate) patří mezi nové vazače fosfátů, které se využívají u dialyzovaných pacientů ke korekci hyperfosfatémie. Hyperfosfatémie je častý problém u dialyzovaných pacientů, kteří nedodržují doporučení pro jeho omezení v potravě, na druhou stranu může být známkou dobré výživy a dostatečného příjmu bílkovin. Nepochybně je ale nejdůležitějším rizikovým faktorem vysoké morbidity a mortality u těchto nemocných. Současně spouští celou řadu metabolických dějů, které vyúsťují do rozvoje sekundární hyperparathyreózy. V současné době máme ke korekci hyperfosfatémie u dialyzovaných nemocných k dispozici několik vazačů fosfátů, z nichž ale prakticky každý má nějakou limitaci či nežádoucí účinek. Citrát železitý je nejenom nový vazač fosfátů, ale obsahuje i trojmocné železo, které se po jeho užití ve střevě uvolňuje a následně vstřebává, čímž u těchto nemocných zvyšuje zásoby železa. Z těchto důvodů může podávání citrátu železitého vést ke snížení spotřeby dávek intravenózního železa či léků stimulujících erytropoezu (ESA).

V tomto článku autoři popisují výsledky randomizované otevřené studie fáze III, které se účastnilo 60 dialyzačních center z USA a Izraele. Zařazeni mohli být nemocní s terminálním renálním selháním, léčení hemodialýzou 3× týdně či peritoneální dialýzou nejméně tři měsíce před screeningem. Dále museli být nějakou dobu léčeni vazači fosfátů a přitom jejich koncentrace ferritinu v séru musela být < 1 000 µg/l, TSAT < 50 %, koncentrace fosforu v séru ≥ 2,5 mg/dl (0,81 mmol/l) a současně ≤ 8 mg/dl (2,58 mmol/l). Zařazování nemocných bylo zahájeno v prosinci roku 2010 a studie byla ukončena v listopadu 2012. Kontraindikací zařazení do studie byl stav po parathyreoidektomii v posledních šesti měsících, absolutní potřeba železa či vitaminu C, intolerance kalcium acetátu či sevelameru. Do studie bylo po dvoutýdenní vymývací periodě screenováno 1 072 nemocných a nakonec zařazeno 441 osob, přičemž 292 bylo randomizováno k podávání citrátu železitého a 149 do větve s jinou, aktivní léčbou (aktivní perioda). Po 52 týdnech léčby byli zbylí nemocní léčení citrátem železitým (192 pacientů) rozděleni na dvě poloviny, z nichž jedna pokračovala po dobu čtyř týdnů v léčbě citrátem železitým a druhá dostávala placebo (placebová perioda). Primárním cílem studie bylo posoudit změny koncentrace fosforu mezi větví s citrátem železitým a placebem v placebové periodě. Sekundárním cílem bylo vyhodnotit bezpečnost léčby citrátem železitým, rozdíly v parametrech železa (ferritin, TSAT) a množství podávaného intravenózního železa a přípravků ESA v aktivní periodě mezi větví s citrátem železitým a aktivními kontrolami. Citrát železitý byl podáván ve formě 1g tablet, které obsahují 210 mg trojmocného železa. Celková podaná dávka se titrovala dle protokolu a koncentrace fosforu. V aktivní fázi studie byli nemocní v komparativní větvi léčeni kalcium acetátem (667 mg v tabletě) či sevelamer karbonátem (800 mg v tabletě). V případě potřeby mohly být tyto dva léky kombinovány. Koncentrace fosforu byly stanovovány v centrální laboratoři 1× měsíčně během aktivní periody a 1× týdně během placebové periody studie. Selhání léčby ve skupině s citrátem železitým bylo během aktivní periody definováno jako opakovaně naměřené hodnoty fosforu > 8 mg/dl (2,58 mmol/l) přesto, že compliance nemocného k užívané léčbě byla ≥ 80 %; během placebové periody pak byly za selhání léčby považovány koncentrace fosforu ≥ 9 mg/dl (2,91 mmol/l). Součástí protokolu bylo sledování nežádoucích účinků léčby.

Hodnoty fosforu mezi větví s citrátem železitým a kontrolní skupinou se po skončení aktivní periody nelišily (7,41 ± 0,10 ve větvi s citrátem železitým a 7,56 ± 0,14 mg/dl v kontrolní větvi na začátku studie a 5,36 ± 0,10 vs. 5,38 ± 0,13 mg/dl na konci

studie; p = 0,95; hodnoty jsou uváděny jako průměr ± SEM). Významný rozdíl v koncentracích fosforu byl mezi skupinou léčenou citrátem železitým v porovnání s placebovou větví na konci placebové periody (5,12 ± 0,12 ve větvi s citrátem železitým a 5,44 ± 0,15 mg/dl v placebové větvi na začátku sledování a 4,86 ± 0,13 vs. 7,21 ± 0,19 mg/dl na konci studie; p < 0,001; hodnoty jsou uváděny jako průměr ± SEM). Absolutní pokles fosforu byl o 2,2 ± 0,2 mg/l (o 0,71 mmol/l) (95% CI –2,59 až –1,77 mg/dl).

Nemocní léčení citrátem železitým dosáhli po skončení aktivní periody signifikantně vyšších koncentrací ferritinu (899 ± 488 µg/l vs. 628 ± 367 µg/l; p < 0,001) a TSAT (39 ± 17 % vs. 30 ± 12 %; p < 0,001; hodnoty vyjádřené jako průměr ± SD) než nemocní v aktivní větvi. Pacienti léčení citrátem železitým také potřebovali k udržení stejných (či dokonce vyšších) koncentrací hemoglobinu nižší dávky intravenózně podávaného železa (medián 12,95 mg/týden vs. 26,88 mg/týden; p < 0,001) a ESA (medián týdenní dávky ekvivalentní epoetinu: 5 306 vs. 6 951 IU/týden; p = 0,04) než nemocní v aktivní větvi. Po 6 a 9 měsících aktivní periody potřebovalo intravenózní aplikaci železa jen 43,8 a 47,7 % nemocných léčených citrátem železitým, zatímco v kontrolní větvi to bylo 63,0 a 80,1 %.

V aktivní periodě studie léčbu citrátem železitým nedokončilo 21 % nemocných pro výskyt nežádoucích účinků. Nejčastějšími z nich byly gastrointestinální potíže. V kontrolní větvi to pak bylo 15 %. Výskyt závažných nežádoucích účinků (např. úmrtí) byl v obou skupinách srovnatelný. K dosažení cílových hodnot fosforu užívali nemocní v průměru 8 tablet citrátu železitého a 7,7 tablet kalcium acetátu či 9,0 tablet sevelameru.

Autoři článku tedy uzavírají svoji studii konstatováním, že citrát železitý je účinným vazačem fosfátů, který přitom významně zvyšuje zásoby železa v organismu a snižuje spotřebu intravenózně podávaného železa a ESA.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Závěry komentované studie mají velmi důležité konsekvence pro klinickou praxi. Podávání citrátu železitého splnilo očekávání a všechny stanovené cíle studie. Nejenom že došlo k uspokojivé korekci sérových koncentrací fosforu, ale zvýšily se současně zásoby železa v organismu a došlo ke snížení dávek intravenózně podávaného železa i ESA. To má své nejen medicínské, ale i ekonomické aspekty. Týdenní potřeba intravenózně podávaného železa klesla zhruba o polovinu, týdenní dávky ESA (v ekvivalentu epoetinu) byly ve skupině pacientů léčených citrátem železitým v průměru o 1 200 IU nižší. Z jiných studií víme (Del Vechcio et Locatelli, 2012), že čím nižší dávka ESA se použije pro dosažení cílové hodnoty hemoglobinu, tím je menší riziko kardiovaskulárních příhod (zejména cévních mozkových příhod), nižší výskyt hypertenze a trombóz arteriovenózní fistuly.

Účinek citrátu železitého na snížení koncentrace fosforu je značně závislý na podávané dávce. V krátkodobé randomizované studii byl porovnáván účinek citrátu železitého v dávce 1,6 a 8 g denně (Dwyer et al., 2013). Nejvyšší účinek na pokles koncentrace fosforu měla dle očekávání nejvyšší dávka 8 g (–2,1 ± 2,0 mg/dl; tj. –0,68 ± 0,65 mmol/l). Rozdíl v poklesu koncentrace fosforu mezi dávkou 1 g/den vs. 6 g/den a 8 g/den byl statisticky signifikantní ve prospěch vyšších dávek (p < 0,001). Rozdíl mezi dávkou 6 g a 8 g/den ale již signifikantní nebyl, a to ani statisticky, ale pravděpodobně ani klinicky (0,21 mg/dl [95% CI –0,39 až 0,81], tj. 0,07 mmol/l; p = 0,5).

Podobně jako v této studii bylo i v komentované studii podávání citrátu železitého spojeno s řadou nežádoucích účinků, mezi které patří zejména zabarvení stolice, průjem a nadýmání. To také bylo hlavním důvodem toho, že 33 % nemocných v komentované studii léčbu nedokončilo, což bylo o 10 % více než ve větvi kontrolní. Tento fakt by tedy mohl do určité míry diskvalifikovat citrát železitý z běžného použití, ale je třeba si uvědomit, že prakticky každý vazač fosfátů má nějaký více či méně závažný nežádoucí účinek. Aluminiové vazače ohrožovaly pacienty aluminiovou intoxikací. Kalciové vazače působí často obstipaci, ale mohou zejména vést k hyperkalcémii a zvyšují pozitivní kalciovou bilanci, což může urychlovat výskyt extraoseálních kalcifikací (především v cévách). Dlouhodobá data o nežádoucích účincích kombinace kalcium acetátu s magnéziem nemáme. Lanthan karbonát je velmi dobrý vazač fosfátů, ale jeho dlouhodobé používání může vést ke kumulaci lanthanu v kostech. Asi nejčastěji používaným vazačem fosfátů u dialyzovaných nemocných je nyní sevelamer (hydrochlorid či karbonát), který může mít i pleiotropní účinek na lipidový metabolismus a zánět (Locatelli et al., 2014). Ale i jeho podávání je spojeno s častými gastrointestinálními problémy. V komentované studii mohl být 10% rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi skupinami způsoben skutečností, že jedním ze vstupních kritérií pro zařazení byla tolerance kalcium acetátu nebo sevelameru během předcházejícího období léčby. Takže šlo do určité míry o předem vyselektovanou skupinu jedinců, u které byla zvýšená pravděpodobnost dobré tolerance těchto dvou léků. Kromě nežádoucích účinků, které byly hlavním důvodem ukončení léčby, 13 nemocných ve větvi s citrátem železitým zemřelo, 12 podstoupilo transplantaci a u 24 nemocných nebyl důvod ukončení léčby specifikován. Naproti tomu v kontrolní skupině nedokončilo léčbu jen 34 nemocných z původních 149. Čtyři nemocní z této kontrolní skupiny přešli do skupiny s citrátem železitým z důvodu významné hyperkalcémie při léčbě kalcium acetátem. Kromě této skutečnosti je limitací studie i skutečnost, že studie nebyla zaslepená.

Zajímavou otázkou je také to, proč se u nemocných při užívání citrátu železitého zvyšuje zásoba železa, zatímco se obecně ví, že podávání perorálních přípravků železa u dialyzovaných nemocných je velmi málo účinné (Besarab et Coyne, 2010). Vysvětlení může být takové, že při podávání až 8 g citrátu železitého je nemocný vystaven dávce 1 600–2 500 mg železa v porovnání s 200 mg elementárního železa, které obsahují běžné perorální přípravky železa a které nemocní tolerují. Navíc tím, že železo se v citrátu železitém podává v trojmocné formě a spolu s potravou, se zvyšuje možnost jeho vstřebávání a lepší tolerance GIT. Na druhou stranu i přesto, že nemocní užívali takto extrémně vysoké dávky elementárního železa denně, nebylo zvýšení koncentrací ferritinu a TSAT nikterak vysoké (resp. nedosahovalo rizikových hodnot). Hodnoty se na začátku zvýšily, ale po určité době se ustálily na jakémsi plató a dále se již nezvyšovaly. To jasně ukazuje na řízenou regulaci absorpce železa ve střevě hepcidinem. Hepcidin do značné míry zabraňuje tomu, aby u těchto jedinců došlo k přetížení železem a případně k hemochromatóze, což by hrozilo, pokud bychom takto vysoké dávky železa podávali intravenózně. V každém případě je ale během léčby citrátem železitým nutné koncentrace ferritinu a TSAT pečlivě kontrolovat a v případě vzestupu obou parametrů nad doporučenou mez (ferritin 800–1 000 µg/ml a TSAT ≥ 50 %) léčbu zastavit či snížit dávku.

Neméně důležitou skutečností je i fakt (a v USA velmi zásadní), že při použití citrátu železitého jako vazače fosfátů dochází k finanční úspoře dané snížením dávek intravenózně aplikovaného

železa a ESA. Odhadované úspory u jednoho dialyzovaného nemocného za rok byly vypočítány na 2 101 USD (tedy kolem 40 000 Kč). Do značné míry se tím sníží i zatížení personálu na dialyzačních jednotkách díky úspoře času nutného k přípravě a aplikaci obou přípravků intravenózně.

Literatura

Del Vecchio L, Locatelli F. Safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents used to treat anemia in patients with chronic kidney disease. Expert Opin Drug Saf 2012;11:923–931.

Dwyer JP, Sika M, Schulman G, et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial. Am J Kidney Dis. 2013;61:759–766.

Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. Expert Opin Drug Saf 2014;13:551–561.

Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2010;6:699–710.

Hyponatrémie při peritoneální dialýze: epidemiologie a souvislost s klinickými a biochemickými parametry

Dimitriadis C, Sekercioglu N, Pipili C, et al. Hyponatremia in peritoneal dialysis: epidemiology in a single center and correlation with clinical and biochemical parameters. Perit Dial Int 2014;34:260–270.

Hyponatrémie u peritoneálně dialyzovaných (PD) byla v minulosti spojována s převodněním a přírůstkem hmotnosti nebo s malnutricí a deplecí nitrobuněčných zásob kalia. Přestože je dostupné velké množství literatury týkající se transperitoneálního transportu vody a sodíku u PD, je pouze málo informací o incidenci a charakteru hyponatrémie v klinické praxi.

V zásadě existuje pouze jedna větší studie popisující hyponatrémii u peritoneálně dialyzovaných. V první byla incidence hyponatrémie (definováno jako Na < 130 mmol/l zjištěna při dvou měřeních v odstupu minimálně čtyř týdnů) poměrně nízká, 5,2 %, a většina případů byla vysvětlována převodněním, protože byl současně pozorován přírůstek hmotnosti (Zevallos et al., 2001). V následném fyziologicky zaměřeném přehledovém článku byla jako příčina hyponatrémie zvažována také malnutrice. V případě malnutrice vede deplece intracelulárního kalia a solutů ke kompenzatornímu přesunu natria z extracelulárního do intracelulárního prostoru (Cherney et al., 2001). S nástupem účinku icodextrinu se vyskytuje hyponatrémie v důsledku zvýšení osmotického tlaku extracelulární tekutiny kvůli přítomnosti polymerů glukózy nebo jejich degradačních produktů – maltotriózy a maltotetraózy – v plazmě a následnému přesunu tekutiny z intracelulárního do extracelulárního prostoru, tedy podobného mechanismu, jaký byl popsán u hyperglykémie a po podání mannitolu. Dalším mechanismem je nesouměrné odstraňování sodíku a vody z organismu při ultrafiltraci, větší kvantitativní ztráty sodíku jsou při kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) než při automatické peritoneální dialýze (APD) a užívání icodextrinu a mohou dosahovat až 140 mmol/den. Toto kvantum může být u některých pacientů větší, než je příjem sodíku dietou.

U hemodialyzovaných pacientů byl prokázán vztah mezi hyponatrémií a mortalitou (Waikar et al., 2011), ale studie zabývající se hyponatrémií jako prediktorem klinických výsledků u PD nebyly zatím provedeny.

Prezentovaná studie se zaměřila na epidemiologii hyponatrémie ve velkém souboru PD pacientů s cílem identifikovat faktory spojené s jejím rozvojem.

Šlo o retrospektivní studii v souboru 198 pacientů, kteří byli léčeni v PD centru ve Všeobecné nemocnici v Torontu v průběhu roku 2010. Po vyloučení pacientů léčených méně než dva měsíce a/nebo s nedostatečným počtem vyšetření koncentrace sodíku v séru zůstalo pro analýzu 166 pacientů.

Hyponatrémie byla definována jako koncentrace sodíku v séru < 130 mmol/l zjištěná při dvou měřeních v odstupu minimálně čtyř týdnů. Nemocní s hyponatrémií zjištěnou při hospitalizaci jako následek jiného onemocnění, hyperglykémií nebo s iatrogenní hyponatrémií nebyli do studie zařazeni. U pacientů, u kterých došlo k rozvoji hyponatrémie, bylo provedeno srovnání oproti vstupnímu stavu (za normonatrémie).

Výsledky: Hyponatrémie byla zjištěna u 24 (14,5 %) pacientů za průměrnou dobu sledování 304,7 dne. Pacienti bez hyponatrémie vykazovali oproti pacientům s hyponatrémií vyšší reziduální renální funkci (4,31 vs. 1,97 ml/min, p = 0,033), vyšší denní diurézou (848 vs. 536 ml, p = 0,057), vyšší objem odstraněné tekutiny za den (1 433 vs. 1 057 ml, p = 0,052) a méně často užívali icodextrin (44 vs. 66 %). Pacienti, kteří měli hyponatrémii, měli již vstupně nižší koncentraci natria v séru (133,8 vs. 137,29 mmol/l, p = 0,0001), chloridů a draslíku. Nebyl nalezen vztah mezi typem antihypertenziva a rozvojem hyponatrémie.

Při hledání vztahu mezi vstupní natrémií a ostatními parametry v celé kohortě pacientů (n = 166) byla zjištěna pozitivní korelace s velikostí reziduální renální funkce (r = 0,463, p = 0,0001), denní diurézou (r = 0,455, p = 0,0001) a celkovým denním objemem odstraněné tekutiny (r = 0,247, p = 0,013). Negativní korelace byla zjištěna mezi natrémií a užitím icodextrinu a koncentrovanějšího (2,5%) PD roztoku (r = –0,476, p = 0,0001; r= –0,320, p = 0,0001). Další inverzní korelace byla zjištěna mezi natrémií a ureou, kreatininem, kaliem, ale i dobou na PD. Mnohorozměrná regrese určila pouze denní objem icodextrinu a velikost reziduální renální funkce jako veličiny ovlivňující natrémii.

Srovnání pacientů v období normonatrémie a hyponatrémie ukázalo, že hyponatrémie byla spojena se signifikantně nižší koncentrací chloridu v séru (p = 0,0001) a bikarbonátu (p = 0,04) a malým, ale signifikantním poklesem reziduální funkce (p = 0,008). Při analýze dat o změně tělesné hmotnosti bylo překvapivě zjištěno, že u pacientů s rozvojem hyponatrémie došlo k poklesu, nikoli k vzestupu hmotnosti. Rozdíl činil –1,113 kg (průměr) a –0,55 kg (medián).

Autoři uzavírají, že hyponatrémie se u PD pacientů vyskytuje poměrně často a úzce souvisí se sníženou reziduální renální funkcí; mezi užíváním icodextrinu a natrémií je inverzní korelace. U pacientů, u kterých došlo k rozvoji hyponatrémie, došlo k poklesu, nikoli vzestupu hmotnosti, a hyponatrémie korelovala s kalémií. Tyto nálezy podporují představu, že k depleci natria a kalia může přispívat malnutrice, a též hypotézu, že při intracelulární depleci kalia může dojít k přestupu natria do buněk.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Každá z metod náhrady funkce ledvin může způsobit elektrolytovou poruchu. Přesun sodíku do peritoneální dutiny u pacientů na PD se děje na principu difuze a konvekce. O poruchách metabolismu natria u pacientů na PD se v posledních dekádách uvažovalo zejména v souvislosti s peritoneálním transportem, a to fenoménem zvaným „sodium sieving". Výraz implikuje odstraňování sodíku, ale fakticky jde o zadržování sodíku v organismu, protože má větší molekulu než voda, která je při ultrafiltraci navozené vysokým osmotickým tlakem dialyzačního roztoku odstraňována akvaporiny snáze než natrium. V extrémních situacích, například

při automatické peritoneální dialýze (krátké výměny, vysoká osmotická aktivita roztoku), může dojít ke klinicky relevantní hypernatrémii.

Co se týče hyponatrémie, je známo, že se u CAPD pacientů může vyskytnout, a bylo známo, že souvisí s velikostí ultrafiltrace a nověji též s užíváním icodextrinu (Zevallos et al., 2001; Uribarri et al., 2004). Bohužel teprve podstatně později byla navržena další hypotéza, která se navíc příliš neprosadila a kterou znovu oživuje až tato klinická studie: hyponatrémie může vzniknout při intracelulární depleci kalia při katabolismu či malnutrici (Cherny et al., 2001; Zevallos et al., 2001; Tziviskou et al., 2003). V prezentované studii bylo zjištěno, že u nemocných, u kterých se rozvinula hyponatrémie, byl pokles sérové koncentrace sodíku v korelaci se sníženou koncentrací kalia. Hypokalémie může být u řady pacientů vysvětlena malnutricí a ztráty kalia z intracelulárního prostoru mohou způsobit přesun natria z extracelulární tekutiny do buněk, a tudíž hyponatrémii bez významného převodnění. V této studii bohužel nebyl přesně monitorován nutriční stav, takže nelze tuto hypotézu řádně doložit. Nicméně bylo zjištěno, že ke vzniku hyponatrémie docházelo u pacientů s poklesem, nikoli vzestupem tělesné hmotnosti. Pro klinickou praxi z toho vyplývá, že rozvíjející se hyponatrémie by měla být upozorněním na možný rozvoj malnutrice, zejména pokud se vyskytuje souběžně s hypokalémií!

Zajímavým nálezem studie je pozitivní a těsná korelace mezi velikostí reziduální renální funkce a natrémií. Navíc pokles reziduální renální funkce byl spojen s rozvojem hyponatrémie. Reziduální renální funkce/diuréza může tedy nemocného do určité míry chránit před rozvojem hyponatrémie tím, že dochází k vylučování relativně většího množství vody než natria, navíc zachovaná reziduální renální funkce je obvykle spojena s lepším stavem nutrice.

Co se týče hyponatrémie při užívání icodextrinového roztoku, je třeba kromě obecně známého a doloženého mechanismu přítomnosti metabolitů icodextrinu v plazmě, které zvyšují její osmotický tlak a způsobují přesun vody z intracelulárního prostoru do plazmy, připomenout ještě další mechanismus. Jde o odstraňování velkého kvanta natria při koloidní osmóze navozené icodextrinem. Ultrafiltrace generovaná icodextrinem je zprostředkována nikoli akvaporiny, ale malými póry, kterými bez problému projde i molekula natria, a mimo jiné vede i k většímu odstraňování uremických toxinů větší molekulové hmotnosti (Rodriguez-Carmona, Fontán, 2002; Opatrná, Klaboch, 2009).

Závěrem je nutné zdůraznit zejména novou informaci, že hyponatrémie při PD může být projevem malnutrice, zejména pokud se vyskytuje souběžně s hypokalémií. Dále je nutno vést v patrnosti, že zachovalá reziduální renální funkce může proti hyponatrémii chránit. Ostatní již z minulosti známé mechanismy hyponatrémie tato studie potvrzuje.

Literatura

Cherney DZ, Zevallos G, Oreopoulos D, Halperin ML. A physiological analysis of hyponatremia: implications for patients on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2001;21:7–13.

Opatrná S, Klaboch J. Peritoneal clearance and transport of procalcitonin. Ther Apher Dial 2009;13:451–452.

Rodriguez-Carmona A, Fontán MP. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2002;22:705–773.

Tziviskou E, Musso C, Bellizzi V, et al. Prevalence and pathogenesis of hypokalemia in patients on chronic peritoneal dailysis: one center's experience and review of the literature. Int Urol Nephrol 2003;35:429–434.

Uribarri J, Prabhakar S, Kahn T. Hyponatremia in peritoneal dialysis patients. Clin Nephrol 2004;61:54–58.

Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. Am J Med 2011;124:77–84.

Zevallos G, Oreopoulos DG, Halperin ML. Hyponatremia in patients undergoing CAPD: role of water gain and/or malnutrition. Perit Dial Int 2001;21:72–76.

Výsledky peritoneální dialýzy a převedení na hemodialýzu

Pajek J, Hutchison AJ, Bhutani S, et al. Outcomes of peritoneal dialysis patients and switching to hemodialysis: a competing risks analysis. Perit Dial Int 2014;34:289–298.

Klinické výsledky peritoneální dialýzy jsou v posledních dekádách srovnatelné s hemodialýzou, přesto v některých zemích rozšíření peritoneální dialýzy klesá (Mehrotra et al., 2011; Jain et al., 2012). Přes klinický přínos zavedení biokompatibilních roztoků, icodextrinu a automatické peritoneální dialýzy do rutinní praxe je u nezanedbatelného procenta pacientů nutné převedení na hemodialýzu. Ve velké studii shrnující data v letech 1990–1998 byly nejčastějšími příčinami selhání techniky peritoneální dialýzy (PD) peritonitida a ztráta ultrafiltrační schopnosti peritonea (Davies et al., 1998). Pokud se převedení na hemodialýzu stává nevyhnutelným, kdy je potom nejvhodnější načasování a jaké hrozí pacientům komplikace, respektive jak zajistit, aby se pacientům vedlo co nejlépe? Dosud publikované studie nedávají na tuto otázku jednoznačnou odpověď (Panagoutsos et al., 2006; Jaar et al., 2009), a proto se na ni zaměřila prezentovaná studie.

Jde o retrospektivní observační kohortovou studii z jednoho centra, do které byli zařazeni všichni pacienti zahajující peritoneální dialýzu mezi 1. 1. 2004 a 31. 12. 2010 (n = 309) kromě těch, kteří nezvládli edukaci, měli mechanické problémy s katétrem, které znemožnily zahájení peritoneální dialýzy, byli v předchorobí léčeni hemodialýzou více než 120 dní, došlo u nich k rychlému obnovení renální funkce anebo byli ztraceni ze sledování. Celkem tedy bylo zařazeno 286 nemocných, kteří byli sledování do úmrtí, transplantace nebo k 1. 3. 2011, kdy byla všechna sledování zastavena (cenzorována). Úmrtí na peritonitidu bylo definováno jako jakékoli úmrtí v průběhu léčby peritonitidy nebo hospitalizace pro peritonitidu a bylo považováno za jednu z příčin „technického selhání" peritoneální dialýzy. Příčiny úmrtí byly děleny do následujících kategorií (podle Daviese): náhlé úmrtí mimo nemocnici a/nebo kardiovaskulární úmrtí, vyčerpání s ukončením dialýzy nebo bez něj, peritonitida, jiné infekce, malignita, smíšené příčiny.

Výsledky: Z 286 zařazených pacientů bylo 155 na čekací listině příjemců ledviny a 76 (26,8 %) podstoupilo transplantaci, 104 (36,2 %) jich bylo při ukončení studie naživu, 102 (35,6 %) zemřelo a 4 (1,4 %) byli ztraceni ze sledování. Průměrná doba sledování byla 24,2 měsíce. Při srovnání pacientů, kteří museli být pro „selhání techniky" peritoneální dialýzy převedeni na hemodialýzu, s ostatními byly zjištěny rozdíly v BMI (27 vs. 25,2, p = 0,02), Kt/V (2,07 vs. 2,26, p = 0,016), reziduální renální funkci (4,4 vs. 5,3 ml/min, p = 0,001) a v diuréze (935 vs. 1 260, p = 0,002); v ostatních parametrech, jako jsou věk, pohlaví, komorbidita, automatická peritoneální dialýza (APD) vs. kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD), PET charakteristiky, albumin, kreatinin a hemoglobin, nebyl zjištěn rozdíl.

Pravděpodobnost, že pacient zůstane na PD nebo podstoupí transplantaci po třech a pěti letech, byla 69 % a 53 %.

„Technické selhání" peritoneální dialýzy se vyskytlo u 95 pacientů, přičemž nejčastější příčinou byla peritonitida (42 %), nespolupráce nebo vlastní rozhodnutí (15,8 %), únik dialyzátu nebo mechanické komplikace (14,7 %), neadekvátní clearance (10,5 %), selhání ultrafiltrační schopnosti peritonea (6,3 %), enkapsulující peritoneální skleróza nebo podezření na ni (4,2 %) a jiné příčiny v 6,3 % případů. Incidence peritonitidy v celém souboru v jednotlivých letech byla jedna epizoda na 20–36 měsíců léčby.

Příčinami úmrtí podle četnosti byly náhlá smrt/kardiovaskulární příhoda (31,4 %), vyčerpání s ukončením dialýzy nebo bez něj (18,6 %), peritonitida (12,7 %), infekce (9,8 %), malignita (6,9 %) a další.

Při analýze úspěšného převedení na hemodialýzu (tzn. přežití déle než 60 dní po převedení na HD) bylo zjištěno, že takové převedení nemá negativní vliv na přežívání (tzn. přežívání je stejné jak u pacientů, kteří zůstali na PD, tak u pacientů, kteří byli převedeni na HD). Při analýze podskupin podle typu cévního přístupu se však ukázalo, že přežívání pacientů na HD bylo ovlivněno tím, jaký měli cévní přístup. Ti, kteří měli centrální žilní přístup, měli ve srovnání s těmi, co zůstali na PD, relativní riziko úmrtí 1,97 (1,02–3,90) a ti, kteří měli pístěl nebo cévní protézu, měli ve srovnání s PD nižší riziko úmrtí – 0,69 (0,32–1,47). Analýzou dalších podskupin bylo zjištěno, že rizikovými faktory horších klinických výsledků byly (po adjustaci) věk, komorbidita a nízká reziduální renální funkce.

Autoři uzavírají, že pokud pacient po vynuceném převedení z peritoneální dialýzy na hemodialýzu přežije 60 dní, neovlivňuje tato skutečnost klinické výsledky, avšak typ cévního přístupu (centrální katétr vs. pístěl nebo cévní protéza) klinické výsledky ovlivňuje.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Prezentovaná studie zjistila podobné přežívání pacientů, kteří měli vynucené převedení z peritoneální dialýzy na hemodialýzu, pokud na hemodialýze přežili 60 dní, a pacientů, kteří na peritoneální dialýze problémy neměli a v této metodě pokračovali. Jde o studii u incidentních PD pacientů (všichni začínali na PD) ze současné doby (pacienti byli zařazeni mezi lety 2004 a 2010). Některé klinické výsledky odpovídají ale spíše minulým, vzdálenějším obdobím (Jager et al., 1999).

Zaujme například incidence peritonitidy, která v jednotlivých letech byla jedna epizoda na 20–36 paciento-měsíců. Tato četnost sice odpovídá doporučením ISPD (Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu – jedna epizoda na 18 paciento-měsíců) i doporučením evropským (jedna peritonitida na 24 paciento-měsíců), obvykle ale dnes centra dosahují lepších výsledků, a to přibližně jedna epizoda na 40 paciento-měsíců, a úměrně tomu se snižuje i počet nemocných, kteří musejí podstoupit vynucené převedení z PD na HD (Kolesnyk et al., 2010).

Dalším poněkud alarmujícím výsledkem je úmrtnost na peritonitidu v tomto souboru nemocných, která byla třetí nejčastější příčinou úmrtí a činila 12,7 % – peritonitida byla tedy častější než ostatní infekce (9,8 %). To neodpovídá klinickým zkušenostem z našeho pracoviště a pravděpodobně ani zkušenostem z České republiky. Úmrtí na peritonitidu je podle dat z velkých registrů zcela výjimečné, vede k němu maximálně několik málo procent peritonitid (1–4 %). Ve sledovaném období byla pravděpodobnost „technického selhání" peritoneální dialýzy téměř 50 % po pěti letech léčby. Toto bývalo pozorováno v minulé dekádě, dnes jsou publikované výsledky již lepší. Nejčastější příčinou vynuceného převedení na HD byla peritonitida, a to ve 42 % případů – toto číslo se z dnešního pohledu opět jeví jako poměrně vysoké (Kolesnyk et al., 2010).

Vynucené převedení na hemodialýzu bylo častěji pozorováno u pacientů s vyšším BMI a menší zbytkovou funkcí vlastních ledvin, hodnotou indexu Kt/V a diurézou. Tyto nálezy celkem odpovídají očekáváním, možnosti účinné intervence zůstávají ale sporné.

Co znamená pro klinickou praxi hlavní nález studie – že po vynuceném převedení na hemodialýzu mají pacienti (pokud přežijí prvních 60 dní) stejnou prognózu, jako pokud by zůstali na peritoneální dialýze? Domnívám se, že tento nález podporuje představu, že peritoneální dialýza je vhodná jako první metoda náhrady funkce ledvin – pokud dochází k problémům nebo si ji pacient již dále nepřeje, může být převeden na hemodialýzu, aniž by se jeho vyhlídky zhoršovaly. Výsledky studie ale neposkytují vodítko pro rozhodování o tom, kdy, v jaké fázi komplikací pacienta případně na hemodialýzu převádět – její uspořádání to neumožňuje. Studie naopak dokládá, že pokud pacient prospívá dobře na peritoneální dialýze, není důvod ho převádět na hemodialýzu. Tato informace je důležitá z následujícího důvodu. Existují pracoviště, která z obavy před vznikem enkapsulující peritoneální sklerózy převádějí paušálně všechny pacienty po určité době (pět nebo osm let) z peritoneální dialýzy na hemodialýzu. Toto rozhodnutí je intuitivní, empirické, nejsou pro to žádné konkrétní důkazy a ISPD tento postup nepodporuje. Ani tato studie nepřináší pro uvedený postup nové důkazy.

Skutečnost, která zásadním způsobem ovlivňuje osud pacienta po vynuceném převedení z PD na HD, je typ cévního přístupu – ve shodě s již publikovanými studiemi prezentovaná studie potvrzuje, že pacienti s centrálním žilním katétrem mají podstatně vyšší riziko úmrtí než pacienti s periferním cévním přístupem (Perl et al., 2011), a zde se možnost intervence nabízí.

Literatura

Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? Kidney Int 1998;54:207–217.

Jaar BG, Planginfa LC, Crews DC, et al. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: A prospective study. BMC Nephrol 2009;10:3.

Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, et al. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. Kidney Int 1999;55:1476–1485.

Jain AK, Blake P, Cordy P, et al. Global trends in rates of peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2012;23:533–544.

Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. Perit Dial Int 2010;30(2):170–177.

Mehrotra R, Chiu ZW, Kalantar-Zadeh K, et al. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. Arch Intern Med 2011;171:110–118.

Panagoutsos S, Kantartzi K, Passadakis P, et al. Timely transfer of peritoneal dialysis patients to hemodialysis improves survival rates. Clin Nephrol 2006;65:43–47.

Perl J, Wald R, McFarlane P, et al. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. J Am Soc Nephrol 2011;22:1113–1121.

Zahájení hemodialýzy je celosvětově spojeno s vysokým rizikem úmrtí

Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. Kidney Int 2014;85:158—165.

Je doloženo a dobře známo, že mortalita hemodialyzovaných (HD) pacientů je několikrát vyšší ve srovnání s běžnou populací. Méně se však mluví o tom, že nejvíce úmrtí nastává v prvním roce, resp. v prvních měsících po vstupu do dialyzačního programu. Není však jasné, proč tomu tak je. Chybí i srovnání mezi jednotlivými zeměmi (Bradbury et al., 2007).

Komentovaná práce analyzuje velký soubor dat Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (11 zemí celého světa – Japonsko, USA, Kanada, Austrálie a Nový Zéland, Francie, Německo, Itálie, Belgie, Švédsko a Velká Británie). Prospektivně je sledováno celkem téměř 87 000 osob nově zařazených do dialyzačního programu (incidentní pacienti). Jejich průměrný věk při zahájení dialýzy byl 63 let (59 % mužů, 35,5 % diabetiků). Je

vyhodnocena celková mortalita souboru i celková mortalita v jednotlivých zemích. Dále jsou porovnány tři časové úseky (časná mortalita – v prvních 120 dnech, střednědobá mortalita – období mezi 121. dnem a koncem prvního roku, pozdější mortalita – od začátku druhého roku dále). I tyto údaje jsou analyzovány nejen celkově, ale i pro jednotlivé země. To umožňuje, aby data z jednotlivých zemí byla porovnána navzájem. Dále práce analyzuje a komentuje možné příčiny zjištěných shod i rozdílů.

Medián délky sledování pacienta po vstupu do dialyzační léčby byl 1,2 roku (nejdéle 3,9 roku). V době sledování bylo po transplantaci přibližně 3 600 osob (tj. přibližně 4 % z celého souboru). Celková mortalita byla 15 osob na 100 roků léčby jednoho pacienta (100 paciento-roků), avšak velmi se lišila v jednotlivých zemích.

Byl ověřen předpoklad autorů, že mortalita je rozdílná podle časového vztahu zahájení dialýzy: v prvních 120 dnech dosahovala 26,7 úmrtí na jeden paciento-rok, v období 121.–365. dne dosahovala 16,9 a po prvním roce dialyzační léčby byla „jen" 13,7 úmrtí na jeden rok léčby pacienta. Rozdíl mezi střednědobou a pozdější mortalitou nebyl významný, avšak časná mortalita celého souboru v prvních čtyřech měsících byla až dvakrát vyšší než po prvním roce léčby.

Mezi jednotlivými zeměmi byly v celkové mortalitě velké rozdíly. Pro ilustraci uvádíme vybraná konkrétní data, kdy u dané země je uvedena časná mortalita na jeden paciento-rok (a v závorce je doplněna mortalita ve středním časovém období a mortalita po jednom roce dialýzy): Belgie 33,5 (19,4; 19,9), USA 33,0 (21,8; 18,1), Švédsko 28,4 (19,2; 19.5), Itálie 28,3 (16,9; 13,4), Austrálie a Nový Zéland 25,4 (14,6; 13,8), Francie 22,8 (14,4; 15,8), Velká Británie 22,1 (18,5; 15,6), Německo 20,1 (14,9; 14,8), Japonsko 17,0 (5,3; 5,2). Z pohledu metodiky je potřeba připomenout, že uvedená čísla neznamenají mortalitu v procentech, ale v paciento-rocích (tj. úmrtí na dokončených 12 měsíců léčby pacienta).

K příčinám, které zvyšují riziko mortality v dialyzačním programu (bez ohledu na období, ve kterém úmrtí nastalo), patřily mimo jiné věk a přítomnost/nepřítomnost diabetu: každých pět let věku RR (relativní riziko) 1,22 (neboli o 22 % vyšší mortalitu); přítomnost diabetu znamenala RR 1,27 (tj. zvýšení celkové mortality diabetiků o 27 %). Věk a zastoupení diabetiků se mohly přinejmenším částečně podílet na rozdílu v mortalitě mezi jednotlivými zeměmi, neboť v těchto dvou ukazatelích byly mezi zeměmi výrazné rozdíly. Například v Belgii byl průměrný věk incidentních hemodialyzovaných pacientů o více než sedm let vyšší než v Austrálii a na Novém Zélandu. Stejně tak byl odlišný výskyt diabetu: v Itálii byl „pouze" 19 %, v USA však téměř 50 % čili dvaapůlkrát vyšší. To znamená, že mortalitu v jednotlivých zemích musíme vždy posuzovat v kontextu demografických charakteristik dané země. K dalším diskutovaným a celkem známým příčinám rozdílné celkové mortality patří dostupnost a kvalita nefrologické péče a přípravy na dialýzu. Země, které mají nejvyšší počet pacientů zahajujících dialýzu cestou centrálního žilního katétru (tedy bez předchozí přípravy), mají časnou mortalitu vysokou (Belgie, USA). Tato souvislost byla opakovaně dokumentována (Ethier et al., 2008; Singhal et al., 2014). Naopak v Japonsku, kde byla mortalita poloviční, je detailně a systematicky propracována a zajištěna nefrologická dispenzarizace (Yamagata et al., 2012).

Přestože byla celková mortalita při srovnání jednotlivých zemí odlišná, vždy byla vyšší krátce po zahájení dialyzační léčby (viz konkrétní číselné údaje výše). Hypotéza autorů, že mortalita bude nejvyšší krátce po zahájení dialyzační léčby, a to ve všech zemích, se potvrdila. Zásadním zjištěním studie tedy je, že nejvyšší mortalita krátce po zahájení léčby byla uniformním nálezem napříč kontinenty. Ostatně toto zjištění je obsaženo již ve výstižném názvu práce. Autoři v textu opakovaně zdůrazňují, že riziku časné mortality je dosud věnováno málo pozornosti.

Pro úplnost ještě zmíníme další práci, publikovanou ve stejném čísle téhož časopisu, která se rovněž věnuje časné mortalitě v dialyzačním programu. I její název je příznačný (Foley et al., 2014), neboť upozorňuje, že časná mortalita je závažným, avšak opomíjeným problémem. Samotné zahájení dialýzy je totiž tak velkým zásahem nejen do života pacienta v tom smyslu, jak to obvykle vnímáme, ale také do regulačních homeostatických mechanismů, což nemusí být bez rizika (náhlé a prudké výkyvy složení a objemu tělesných tekutin, iontové změny apod.). Autoři této rozsáhlé studie zjistili, že dvojnásobné zvýšení rizika časné mortality je spojeno s věkem nad 65 let (RR 4,32 ve srovnání s věkem do 40 let) a s užitím katétru jako cévního přístupu (RR 2,74 ve srovnání s arteriovenózní fistulou). Nejdůležitějším zjištěním však je souvislost mezi intenzitou předchozí nefrologické dispenzarizace a osudem pacientů: nestačí, aby pacient byl nefrologem jen evidován či viděn krátce před zahájením léčby, je potřeba dlouhodobá nefrologická péče. Mortalita se snížila až čtyřikrát, pokud byl pacient dispenzarizován déle než půl roku.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Zkratka DOPPS znamená „Dialysis Outcomes Practice Patterns Study". Jde o prospektivní sledování založené na sběru dat do databáze, sledující reálnou praxi dialyzační léčby celkem ve dvanácti zemích (z důvodu nekompletnosti dat nebylo do dané studie zařazeno Španělsko). Iniciativa DOPPS byla zahájena v roce 2002 a dosud pokračuje.

Jak je uvedeno výše, mezi sledovanými zeměmi, jejichž geografické umístění je skutečně napříč planetou, byl zjištěn jeden univerzální shodný výsledek: mortalita hemodialyzovaných pacientů je nejvyšší časně po zahájení hemodialýzy.

Proč je časná mortalita takto vysoká? Autoři uvádějí tyto možné příčiny: charakteristiku pacientů (rozdílná epidemiologie nefrologických diagnóz, rozdílné demografické údaje), dostupnost a kvalitu predialyzační přípravy, postoje a pravidla pro vstup do dialyzačního programu, vlastní dialyzační léčbu a její kvalitu a adherenci pacienta k léčbě a v neposlední řadě i vyřazení již dialyzovaného pacienta z dialyzačního programu.

Rozdíl mezi časnou a pozdní mortalitou byl uniformním nálezem ve všech jedenácti zemích. Velikost tohoto rozdílu však byla velmi různá. Nejvyšší (více než trojnásobný) rozdíl byl v Japonsku. I když je zde predialyzační péče na opravdu vysoké úrovni, je časná mortalita vysoká v porovnání s mortalitou v dalších obdobích. Předpokládá se, že vysvětlení je specifické – v Japonsku jsou do dialyzačního programu automaticky zařazeni všichni, u kterých nastane terminální selhání ledvin, bez ohledu na komorbidity, jejich závažnost a de facto bez ohledu na závažnost prognózy. Pacienti, kteří jsou již při vstupu do dialyzační léčby v terminálním stadiu onemocnění, pak časně umírají v dialyzačním programu. Opakem je Velká Británie – zde je rozdíl mezi časnou a pozdní mortalitou též patrný, ale je mnohem menší (přibližně 1,2násobné riziko pro časnou mortalitu). V této zemi je však přístup k zařazování do dialyzačního programu podstatně rezervovanější a je zde pečlivě a důsledně propracován program konzervativní léčby pro pacienty se závažnými komorbiditami a krátkou očekávanou dobou života, kteří do dialyzační léčby nejsou zařazeni (dokument NHS, 2009). Ostatní země se pohybují mezi těmito dvěma variantami.

Samostatně zmiňujeme problematiku vyřazení z dialyzačního programu. U nás je toto ojedinělé. V celé sledované kohortě však bylo vyřazení z programu příčinou 14 % úmrtí (k úmrtí pak došlo u 75 % pacientů během čtrnácti dnů). V Austrálii představovalo vyřazení z programu v časném období téměř 40 % úmrtí, což jistě mohlo časnou mortalitu navýšit oproti ostatním obdobím. Naopak například v Itálii se vyřazení z programu podílí na mortalitě méně než 1 %, přesto je časná mortalita více než dvakrát vyšší než mortalita pozdější.

Vlastní komentovaná práce nezmiňuje ještě další možný aspekt, který podle jiných autorů může přispívat k časné mortalitě. Tím je náhlé, abruptní zahájení dialyzační léčby metodou tří hemodialýz týdně (Kalantar-Zadeh et al., 2014). Některá data ukazují, že při pozvolném zahájení dialyzační léčby (tzv. incremental dialysis, pojem známý pro peritoneální dialyzační léčbu a její preskripci) se udrží déle reziduální dialýza (Zhang et al., 2014) a pro organismus tato cesta může být šetrnější. Data, která by opravdu prokázala, zda pozvolný vstup do hemodialyzačního programu s sebou nese snížení mortality, však dosud nemáme.

V závěru komentované práce autoři předpokládají, že dosud nepříznivě vysoká časná mortalita dialyzovaných pacientů může být snížena, pokud se zvýší dostupnost kvalitní péče o pacienty s CKD, včetně koordinace této péče, přípravy na dialýzu, snížení počtu pacientů vstupujících do programu s centrálními žilními katétry (tedy bez funkční arteriovenózní fistuly). Zdůrazňují, že dalším nutným předpokladem snížení časné mortality je poskytnutí nejen dialyzační léčby, ale i komplexní péče.

Literatura

Bradbury BD, Fissel RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:89–99.

Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, et al. Vascular access use and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3219–3226.

Foley RN, Chen SC, Solid CA, et al. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. Kidney Int 2014;86:392–398.

Kalantar-Zadeh K, Casino FG.Let us give twice weekly hemodialysis a chance: revisiting the taboo. Nephrol Dial Transplant 2014; doi:10.1093/ndt/gfu096.

NHS, Kidney Care, National End of Life Care Programme. End of Life Care in Advanced Kidney Disease: A Framework for Implementation, 2009.

Singhal R, Hux JE, Alibhai MH, et al. Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. Kidney Int 2014;86:399–406.

Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese dialysis initiation survey. Ther Apher Dial 2012;16:54–62.

Zhang M, Wang M, Li H, et al. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. Am J Nephrol 2014;40:140–150.

Je biopsie ledviny dárce výhodnější pro určení rizika štěpu než klinická charakteristika dárce?

Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, et al. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: Distribution and association with graft outcomes. Am J Transplant 2014;14:2515–2525.

Zvýšení počtu nemocných na čekací listině na transplantaci ledviny nebylo spojeno s adekvátním zvýšením počtu dárců ledvin. Více než 20 % možných dárců je starších 65 let, často s diabetem nebo s nižší renální funkcí, a proto řada center neakceptuje tyto dárce k transplantaci. V USA 40 % odebraných ledvin nakonec není k transplantaci akceptováno. Hlavní příčinou odmítnutí ledviny jsou histologické nálezy glomerulosklerózy nebo špatné perfuzní parametry. V USA recentně změnili alokační kritéria a zavedli Kidney Donor Profile Index (KDPI), který představuje numerické skóre deseti klinických a demografických parametrů dárce (věk, výška, hmotnost, etnicita, hypertenze, diabetes, příčina smrti, virus hepatitidy C, kreatinin, dárce se smrtí oběhu – dříve nazývaný dárce po smrti srdce). KDPI vyjadřuje kvalitu dárce vztaženou k ostatním dárcům za poslední kalendářní rok. Například KDPI dárce 80 % znamená, že 80 % dárců má lepší ukazatele kvality než tento dárce. Riziko ztráty štěpu ve vztahu k ostatním dárcům je vyjádřeno indexem rizika – KDRI. Například KDRI 1,28 znamená, že ledvina odebraná od takového dárce má 1,28 vyšší riziko selhání v porovnání s průměrným dárcem a KDRI.

V některých centrech jsou využívány biopsie dárců před transplantací k posouzení rizika a usnadnění alokace. Histologická kritéria jsou používána k alokaci ledviny k transplantaci, k duální transplantaci a také k odmítnutí ledviny. Tato kritéria ale nejsou jednotná a nejsou široce využívána. Cílem komentované studie bylo testovat hypotézu, že předtransplantační biopsie umožňuje identifikaci ledvin s nejvyšším KDPI, který je vhodný k alokaci ledviny k duální nebo izolované transplantaci.

Do studie byli zařazeni všichni nemocní, kteří podstoupili izolovanou nebo duální transplantaci ledvin mezi lety 2001 a 2009 v italských centrech v Parmě, Bologni a Modeně, u kterých byly provedeny předtransplantační biopsie za účelem alokace ledviny. Tyto biopsie byly indikovány u všech dárců starších 65 let s odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) < 60 ml/min/1,73 m^2 nebo s proteinurií > 1 g/den a tito dárci byly označeni jako marginální dárci. Biopsie byly standardně vyšetřeny a každé části ledvin (cévám, glomerulům, tubulům a intersticiu) bylo přiřazeno skóre 0–3, podle předchozí Remuzziho práce. Ledviny se skóre < 4 byly alokovány k izolované transplantaci a se skóre 4–6 byly indikovány k duální transplantaci. Pokud byl součet skóre z obou ledvin > 12, byla u těchto ledvin transplantace kontraindikována. Ve sledovaném období se počet duálních transplantací zvýšil z 11,3 % na 17,4 %.

Ve sledovaném období bylo 182 z 1 479 (12,3 %) ledvin k transplantaci odmítnuto, pouze 37 z nich pak na základě histologického vyšetření. Odmítnutí ledvin dosahovalo 14,9 % mezi dárci s KDPI 80–90 a 36,8 % s KDPI 91–100. Studovaná populace dárců zahrnula 248 transplantací od dárců, kteří splňovali standardní kritéria, a 442 transplantací od marginálních dárců, u kterých byly provedeny biopsie. Na jejich základě bylo provedeno 102 duálních transplantací, 278 izolovaných transplantací se skóre < 4 a 62 izolovaných transplantací se skóre 4. Celkem 75 % standardních izolovaných transplantací mělo dárce s KDPI < 50 a 66 % duálních transplantací mělo dárce s KDPI 91–100. KDPI byl v průměru 36 (18–51) u izolovaných transplantací a 93 (86–96) u duálních transplantací.

Ve srovnání s izolovanými transplantacemi bylo necenzorované přežití štěpů u duálních transplantací podobné, ale v případě transplantací jedné marginální ledviny se skóre ≤ 4 bylo nižší. Pro každých 10 bodů KDPI se riziko ztráty štěpu zvýšilo 1,12krát. Vztah mezi KDPI a eGF v prvním roce po transplantaci se lišil podle typu transplantace. Každých 10 bodů KDPI bylo spojeno se snížením eGF za rok o 4 ml/min/1,73 m^2 u standardních transplantací, o 6 ml/min u duálních transplantací a o 3 ml/min u transplantace jedné marginální ledviny se skóre < 4. U standardních transplantací byl opožděný rozvoj funkce štěpu nejnižší. Proteinurie byla přítomna u 15,5 % standardních transplantací, u 19,8 % duálních transplantací a u 42 % izolovaných marginálních transplantací se skóre < 4.

Tato práce prokázala, že alokace marginálních ledvin s nejvyšším KDPI k izolované nebo duální transplantaci na základě předtransplantačního histologického vyšetření je spojena s výbornými výsledky a minimem štěpů neakceptovaných k transplantaci. Ve srovnání s registrem UNOS (United Network for Organ Sharing), kde byla četnost neakceptování ledviny 36 % u KDPI 80–90 a 62 % u KDPI 90–100, bylo využití ledvin k transplantaci při provádění biopsií dárce mnohem vyšší (14,9 % u KDPI 80–90, 36,8 % u KDPI 90–100).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V současné době je hlavním limitem transplantačních programů nedostatek orgánů k transplantacím. Jednou z možností řešení tohoto nedostatku orgánů je rozšíření indikačních kritérií zemřelých dárců orgánů. V současné době je polovina všech akceptovaných ledvin k transplantacím odebírána od dárců s rozšířenými kritérii, pro které byl v minulosti používán termín marginální dárci. Jejich základní charakteristikou je vyšší věk (> 60 let) a některé přítomné komorbidity, jako hypertenze, ikty, diabetes, nebo dokonce renální dysfunkce. Současné studie dokumentují, že transplantace ledviny od dárců s rozšířenými kritérii je pro pacienty výhodná, neboť jim přináší delší přežívání ve srovnání s pacienty, kteří jsou stále dialyzováni a na transplantaci ledviny čekají.

V Spojených státech amerických jsou měněna alokační kritéria s cílem zabezpečit alokaci konkrétní ledviny takovému příjemci, který z ní bude mít co nejdelší užitek. K tomuto účelu byl vytvořen KDPI (Kidney Donor Profile Index), který charakterizuje dárce na základě demografických a klinických charakteristik. KDPI představuje numerické skóre deseti klinických a demografických parametrů dárce (věk, výška, hmotnost, etnicita, hypertenze, diabetes, příčina smrti, virus hepatitidy C, kreatinin, dárce se smrtí oběhu – dříve nazývaný dárce po smrti srdce). KDPI vyjadřuje kvalitu dárce vztaženou k ostatním dárcům za poslední kalendářní rok.

Komentovaná práce ukázala, že KDPI má menší výpovědní hodnotu než biopsie dárce v „nultém" hodině u marginálních ledvin, protože existují dárci, kteří mají nízké Remuzziho skóre v biopsii nehledě na vysoký KDPI, který je určen klinickou charakteristikou dárce. Role předtransplantačních biopsií je velmi kontroverzním tématem. Především proto, že je obtížné replikovat zkušenosti a pozorování mezi různými centry. Ve Spojených státech amerických není biopsie v nultém hodině běžná, kdežto v Evropě se v řadě center používá. Zásadní je přitom standardizace metody, protože klínovitá excize, pokud je příliš mělká, může postihnout povrchové struktury, které často obsahují jizvu. To může vysvětlit fakt, že některé štěpy s vysokým Remuzziho skóre mají ve skutečnosti dobré přežití. V komentované studii bylo provedeno relativně mnoho duálních transplantací na základě histologických kritérií. V našem centru byly duální transplantace indikovány zpočátku na základě histologických kritérií (Balaz et al., 2013), v poslední době jsou ale indikovány vzácně. Především proto, že jako zcela rozhodující pro osud štěpu se ukazuje zkrácení doby studené ischémie na minimum. Jistě by bylo žádoucí analyzovat výsledky komentované studie z pohledu doby studené ischémie.

Bude bez pochyby zajímavé sledovat nové zkušenosti s alokací ledvin k transplantaci podle KDPI a dalších parametrů. V ČR je ale petrifikován systém alokace ledvin po mnoho let a obávám se, že se změny ve prospěch alokace ledvin s nejdelší předpokládanou funkcí jen tak nedočkáme.

Literatura

Navarro MD, Lopez-Andreu M, Rodriguez-Benot A, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. Transplantation 2011;91:432–439.

Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrt P, et al. Dual kidney transplant: a single-center experience and review of the literature. Exp Clin Transplant 2013;11:388–395.

KASUISTIKA

Akutní fosfátová nefropatie po přípravě na kolonoskopii pomocí fosfátového roztoku

MUDr. Zuzana Potyšová, Ph.D.[1]
MUDr. Marie Studenovská[2]
doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.[3]

[1] Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha
[2] HDS B. Braun Avitum, Teplice
[3] Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha

Kasuistika popisuje případ 70leté pacientky přijaté 11. 7. 2014 na Kliniku nefrologie VFN v Praze k provedení renální biopsie z důvodu poměrně rychle vzniklé těžké renální insuficience. Nemocná k nám byla odeslána ze spádové nefrologické ambulance, kde byla na žádost praktického lékaře vyšetřena v červenci 2014 pro zhoršení funkce ledvin (výsledky odběrů u praktického lékaře byly: urea 18,7 mmol/l, kreatinin 400 μmol/l).

Rychlost progrese renální insuficience byla dobře zdokumentována, neboť v polovině května 2014 měla pacientka odběry prakticky v normě (urea 6 mmol/l a kreatinin 90 μmol/l; vzhledem k věku a množství svalové hmoty pacientky odhadujeme glomerulární filtraci na CKD II–III), hemoglobin byl 142 g/l. Tyto odběry byly nemocné provedeny během hospitalizace na spádovém chirurgickém oddělení, kam přišla k přípravě před kolonoskopií (v anamnéze enteroragie). Výkon tolerovala dobře, během něj byl odstraněn polyp z colon ascendens. Příprava na kolonoskopii proběhla pomocí magistraliter připraveného fosfátového projímadla (kombinace dihydrogenfosforečnanu sodného a hydrogenfosforečnanu sodného).

Koncem května byla nemocná vyšetřena na endokrinologii, kde je sledována pro hypothyreózu, a byla zjištěna urea 17,5 mmol/l; hodnota sérové koncentrace kreatininu nebyla zdokumentována. Koncem června pak byla vyšetřena praktickým lékařem (výsledky laboratoře viz výše), který pacientku odeslal na nefrologii. Tam se dostavila začátkem července, a to již měla hodnoty urey 20,3 mmol/l, kreatininu 477 μmol/l a hemoglobinu 119 g/l. Močové nálezy byly kompletně negativní, chyběla jak erytrocyturie, tak proteinurie.

V osobní anamnéze nemocné byl údaj o těžkých migrénách v mládí, které byly léčeny magistraliter připravovanými analgetiky. Dále byla pacientka asi čtyři roky sledována pro arteriální hypertenzi (medikován amlodipin a atenolol), od mládí je u ní znám vrozený syndrom prodlouženého intervalu QT. Několik let také docházela na urologii, kde je dispenzarizována pro močovou inkontinenci; ledviny (funkce a velikost) údajně byly v pořádku. Z této indikace užívala oxybutyn. Dále je sledována pro hypothyreózu (levothyroxin 75 μg) a hypercholesterolémii (simvastatin 20 mg). Bez zajímavosti není ani poměrně široká potravinová alergie, kdy

nemocná udává přecitlivělost na čokoládu, kakao, plísňové sýry a červené víno.

Subjektivně byla pacientka v době přijetí celkem bez větších obtíží, nicméně udávala, že se necítí dobře („tíha" v žaludku, hořkoslaná chuť a suchost v ústech, což jí snižovalo chuť k jídlu a zhubla asi 5 kg za měsíc). Krevní tlak byl při přijetí 135/85 mm Hg. Laboratorně jsme zaznamenali ureu 17,5 mmol/l, kreatinin 444 μmol/l, myoglobin 139 μg/l, parathormon 10,86 pmol/l, clearance kreatininu 0,203 ml/s, MDRD 0,15 ml/s, moč chemicky a sediment negativní, hemoglobin 107 g/l; další nálezy byly bez významných odchylek. Sonograficky byly obě ledviny bez městnání, bez strukturálních odchylek, nicméně značně menší – pravá 81 mm v dlouhé ose, levá 78 mm; šíře parenchymu vpravo byla 13 mm, vlevo 15 mm, avšak pouze díky velkým papilám, protože samotná kůra byla užší, s výrazně zvýšenou echogenitou v kontrastu s relativně hypoechogenními papilami.

U nemocné jsme provedli renální biopsii, kde byla diagnostikována již subakutní fosfátová nefropatie. Ve vzorku bylo zaniklých asi 20 % glomerulů, zachovalé glomeruly byly bez významnější patologie. V intersticiu byl přítomen fokálně edém a tvořící se fibróza v okolí skupin kanálků vyplněných kalcium-fosfátovými krystaly, fokálně byly krystaly také volně v intersticiu. Postiženy byly poměrně rozsáhlé úseky intersticia (celkově cca 30–40 %). Ve zbývajících tubulech byla morfologie akutní tubulární nekrózy, místy s akumulací Tammova-Horsfallova proteinu, která ojediněle dosahovala až do močových prostorů glomerulů. Provedené barvení na průkaz kalcium-fosfátových solí (von Kossa) bylo pozitivní na periferii krystalů. Imunofluorescence byla kompletně negativní. V diagnostickém závěru byla morfologie hodnocena jako subakutní fosfátová nefropatie a vaskulární/hypertenzní nefroskleróza.

Aplikovaná parenterální hydratace již byla bez vlivu na renální funkce. Při kontrolní hospitalizaci po necelých dvou měsících (počátkem září 2014) byla sérová koncentrace kreatininu nadále vyšší než 400 μmol/l a glomerulární filtrace v rozmezí 0,15–0,20 ml/s.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Akutní fosfátová nefropatie je poměrně vzácné, akutní poškození ledvin, které vzniká za situace, kdy je organismus vystaven (byť jen krátkodobě) těžké hyperfosfatémii. Nejčastěji bývá toto závažné a ve většině případů ireverzibilní poškození ledvin popisováno po podávání fosfátových laxativ před kolonoskopickým vyšetřením (Desmeules et al., 2003). Velká nálož fosfátů podávaných per os vede k jejich zvýšenému vstřebávání ve střevě, následné zvýšené koncentraci v séru a současně ke zvýšenému vylučování fosfátů do moči. To spolu s dehydratací při osmotickém průjmu patří k základním patogenetickým mechanismům akutní fosfátové nefropatie. Hyperfosfatémie vede po překročení renálního prahu pro reabsorpci fosfátů v proximálním tubulu ke zvýšení jejich koncentrace v distálním tubulu, která je ještě umocněna zvýšenou reabsorpcí vody v proximálním tubulu při dehydrataci. Fosfáty se pak v distálním tubulu a sběrných kanálcích váží na kalcium za vzniku kalcium-fosfátových krystalů, které vedou k obstrukci kanálků s následnou reakcí tubulárních buněk (akutní tubulární nekróza) a intersticia (edém, zánětlivá celulizace). Kalcium-fosfátové krystaly lze nezřídka spatřit i v intersticiu ledvin, kam se dostávají z tubulů v důsledku těžkého poškození jejich stěny s rupturou bazální membrány. Celou situaci ještě zhoršuje skutečnost, že fosfáty jsou podávány ve formě sodných solí zvyšujících koncentraci sodíku v moči, což může vést k usnadnění precipitace kalcium-fosfátových krystalů s možnou tvorbou konkrementů.

Mezi nejčastěji uváděné rizikové faktory pro rozvoj akutní fosfátové nefropatie patří: vyšší věk nemocných (> 55 let věku), preexistující chronické onemocnění ledvin (s glomerulární filtrací < 50 ml/min), ženské pohlaví a bělošská populace, přítomnost diabetes mellitus, hypertenze, užívání inhibitorů ACE nebo sartanů, diuretik a nesteroidních antirevmatik (Abcar et al., 2009; Markowitz, Perazella, 2009). Za rizikovou lze považovat i medikaci zvyšující vstřebávání fosforu ze střeva (vitamin D) či ovlivňující kostní obrat (bisfosfonáty). Pro onemocnění je typický asymptomatický průběh s malým či zcela negativním močovým nálezem. V řádu hodin po požití fosfátového roztoku může být v séru zaznamenána hyperfosfatémie (někdy i hypernatrémie a hypomagnezémie), k elevaci sérové koncentrace kreatininu a renálnímu selhání dochází v řádu dnů, ale někdy až týdnů po vypití roztoku, což je třeba mít u rizikových nemocných na zřeteli. Reparace renální funkce je popisována jen u menšího počtu nemocných, v některých souborech bylo zaznamenáno chronické poškození ledvin až u 84 % nemocných (Hurst et al., 2007). Léčba akutní fosfátové nefropatie je jen symptomatická. Spočívá v dostatečné hydrataci nemocného, korekci minerálových změn a případně v podávání vazačů fosfátů při akutní hyperfosfatémii. Optimální je ale vzniku onemocnění předcházet a zejména nepodávat fosfátová projímadla u rizikových skupin nemocných.

Naše pacientka je svým způsobem typická nemocná, u které je akutní fosfátová nefropatie popisována. Jde o 70letou bělošku s nepochybně premorbidním chronickým poškozením ledvin (zmenšené ledviny dle ultrasonografie). Navíc měla v anamnéze mnohaletý abúzus složených analgetik připravovaných magistraliter (s možným podílem APC směsí), který mohl vést k chronickému tubulointersticiálnímu poškození, spolu s podílem glomerulárních změn charakteru vaskulární nefrosklerózy při dlouholeté hypertenzi. Nemocná měla také anamnézu opakovaných močových infekcí, při poslední kontrole byla zaznamenána signifikantní bakteriurie Escherichia coli. Rozvoj poškození ledvin byl nepochybně rychlý (v řádu dnů), jelikož již necelé dva týdny po kolonoskopii měla v odběrech na endokrinologii významně zvýšenou koncentraci urey v séru (z toho lze odvozovat i vyšší hodnoty kreatininu, i když ten nebyl vyšetřován). Na tento vzestup se bohužel nezareagovalo a do péče nefrologa se nemocná dostává až skoro s dvouměsíční prodlevou, kdy je již poškození ledvin nereparabilní.

Podávání perorálních fosfátových laxativ bylo do klinické praxe zavedeno z důvodu dobré tolerance GIT a lepší přípravy střeva před kolonoskopií v porovnání s laxativy na bázi polyethylenglykolu. Původně registrované roztoky (Fleet Phospo-soda, Fleet ACCU-PREP) byly ze zahraničních trhů na základě zákazu amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) staženy, nicméně některá fosfátová projímadla ve formě tablet (Visicol) či magistraliter připravovaných roztoků se používají dodnes. Naše nemocná dostala magistraliter připravený roztok, který je směsí dvou solí: dihydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného v množství 8,1 g a dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného v množství 21,6 g (množství v jedné lahvičce). Lahvičky se dávají vypít dvě, jedna večer a druhá ráno před vyšetřením (v odstupu cca 12 hodin). Toto množství představuje asi 5,8 g elementárního fosforu v jedné lahvičce, tedy dohromady přes 11 g fosforu. To je více než desetinásobek denní doporučené spotřeby fosfátů. Je tedy více než zřejmé, že jde o extrémní nálož fosfátů, která je velkou zátěží i pro zdravé jedince, natož pro nemocné s rizikovými faktory.

Případy akutní fosfátové nefropatie byly popsány i v českém písemnictví, klinický i laboratorní obraz byl velmi podobný

našemu případu (Hoffmanová et al., 2008). Autoři zde za další rizikový faktor rozvoje onemocnění považují anamnézu nefrolitiázy jakékoli etiologie a přítomnost uroinfekce. Vysoké pH moči totiž usnadňuje precipitaci kalcium-fosfátových a eventuálně struvitových konkrementů. Za rizikovou považují zejména infekci kmeny Proteus, Pseudomonas a Ureaplasma.

Komentovaný případ ukazuje, že přes opakovaná varování ze strany regulačních úřadů (FDA vydala v letech 2006 a 2008 opakovaně přípisy upozorňující na nebezpečnost používání těchto roztoků u rizikových nemocných, ve Velké Británii jsou již zakázány) se natrium-fosfátová laxativa stále používají, a to i v ČR. To, že se přípravky používají navíc jako magistraliter připravené, celou situaci ještě zhoršuje. Přípravek tím pádem není opatřen informací pro pacienta o tom, pro které skupiny nemocných je potenciálně nebezpečný a jaké léky není vhodné užívat současně s těmito laxativy.

Touto kasuistikou bychom chtěli opět upozornit naši nefrologickou komunitu na nebezpečnost podávání fosfátových laxativ, zejména u rizikových skupin nemocných.

Literatura

Abcar A, Hever A, Momi JS, Sim JJ. Acute phosphate nephropathy. Perm J 2009; 13:48–50.

Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy nad renal failure. N Engl J Med 2003;349:1006–1007.

Hoffmanová I, Janotová D, Havrda M, et al. Akutní fosfátová nefropatie po přípravě k vyšetření tlustého střeva natrium-fosfátovým projímadlem. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008;62(5):264–269.

Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2007;18:3192–3198.

Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. Kidney Int 2009;76: 1027–1034.

Minimální změny glomerulů, nebo syndrom barona Prášila?

MUDr. Tomáš Roháľ

Klinika nefrologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

V září 2014 byl na naši kliniku přijat k biopsii ledviny 39letý pacient. Odeslán byl ošetřujícím diabetologem pro anamnézu hematurie a proteinurie, která byla při poslední ambulantní kontrole s progresí na 9,75 g/l, ambulantní vyšetření autoprotilátek bylo negativní, renální funkce byla zachována. Biopsie ledviny byla provedena s nálezem zvětšených glomerulů, jinak bez významnější patologie, s ohledem na uváděnou nefrotickou proteinurii byl nález uzavřen jako minimální změny glomerulů.

Jde o pacienta, kterému byl v únoru 2014 diagnostikován diabetes mellitus s nutností intenzifikovaného inzulinového režimu, s významnou inzulinovou rezistencí. Dále pacient uváděl v anamnéze virovou encefalitidu v roce 1999 a v roce 2000 diagnostikovanou psoriázu, přechodně léčenou lokálními kortikosteroidy. Dle sdělení pacienta mu byla v roce 2004 diagnostikována chronická myeloidní leukémie, pro kterou byl léčen ve FN v Motole včetně autologní transplantace kostní dřeně v roce 2007, poslední kontrola měla proběhnout v červnu 2014, pacient udával remisi onemocnění. Další významnou položkou v anamnéze pacienta jsou intermitentní cca tři roky progredující bolesti na hrudi lokalizované v levém hemithoraxu s iradiací do levé horní končetiny a krku, spojené s výraznou dušností, často ve spojitosti se synkopou, bolesti dobře reagují na glycerol-trinitrát. Pro tyto obtíže byl podrobně kardiologicky vyšetřen včetně zátěžových vyšetření a koronarografie; kromě prekolapsového stavu při zátěžové části scintigrafického vyšetření nepřinesla vyšetření pozoruhodnější nález, uvažovalo se o autonomní dysregulaci, respektive neuropatii.

Dále si pacient stěžoval na několik měsíců trvající záchvaty, které se v poslední době vyskytovaly i několikrát týdně, typicky epileptického charakteru včetně křečovitých stahů svalstva s pěnou u úst, několikrát se při záchvatu pomočil. Z tohoto důvodu byl vyšetřen neurologem v IKEM, provedené EEG bylo s normálním nálezem, k diagnostice epilepsie byl odeslán na Neurologickou kliniku FN v Motole, kde bylo provedeno EEG po spánkové deprivaci, rovněž s normálním nálezem. Magnetická rezonance opakovaně nepřinesla výsledky z důvodů intolerance pacienta – silné pískání a hučení v pravém uchu, nikoli klaustrofobické projevy, pacient další pokus o MR z důvodu obav ze stejných příznaků odmítal, rovněž odmítal zahájení antiepileptické terapie do doby dovyšetření stavu.

Biopsie ledviny proběhla bez komplikací, vzhledem k poklesu proteinurie na 1,16 g/den se zahájení imunosupresivní terapie odložilo do doby dovyšetření stavu, pro epizody makroskopické hematurie byla provedena cystoskopie, která byla negativní ohledně tumorózního procesu, jako možný zdroj hematurie byly zvažovány žilní pleteně kolem prostaty. S ohledem na jevící se polymorbiditu pacienta se uvažovalo i o zatím nediagnostikovaném systémovém onemocnění, naděje byla vkládána do vyšetření mozku magnetickou rezonancí v analgosedaci, na kterou byl pacient objednán.

Dva dny po biopsii vlastní ledviny byl pacient nalezen na nemocničním pokoji vedle lůžka s krátkodobou poruchou vědomí, hyperventilující, tachykardický, při příchodu lékaře již reagující na oslovení, stěžující si na bolesti na hrudi, tedy jeden z druhů „záchvatů“, nikoli epileptický. Na EKG nebyly přítomny ischemické změny, nebyla přítomna iontová dysbalance, stav se postupně spontánně upravil. Povolaný neurolog vzhledem k celkové anamnéze konstatuje, že udávané epiparoxysmy zatím nemají oporu v zobrazovacích vyšetřeních, zároveň u pacienta odhaluje během vyšetření simulovanou levostrannou slabost – všiml si rozdílu v projevech pacienta při odvedení pozornosti, objektivně lze rovněž potvrdit, že pacient byl kupříkladu schopen velmi zručně psát na počítači. Další pochybnost do případu vnesl konziliární hematolog, který při podrobnější anamnéze rychle odhalil diskrepance mezi skutečností a pacientem udávanými fakty. Pacient byl sice schopen učebnicově popsat průběh svého onemocnění, ale nebyl schopen uvést jméno jediného ošetřujícího hematologa, dospělá lůžková hematologie navíc ve FN v Motole vůbec není (co se týče této diagnózy u našeho pacienta, následné dotazy na zdravotní pojišťovny jsou rovněž negativní).

Dané skutečnosti vnesly s ohledem na nález v biopsii vážné pochybnosti, i co se týče zvažované nefrologické diagnózy, ty byly navíc zesíleny významně kolísavou výší proteinurie, která byla v červenci 2014, mezi dvěma hodnotami nefrotického rozmezí, semikvantitativně dokonce zcela negativní. S cílem objektivnějšího vyšetření proteinurie byla pacientovi na přechodnou dobu zavedena močová cévka, první vzorek po zacévkování ukazuje pouze zcela stopovou proteinurii, v následných třech dnech při opakovaném měření ze sběru moči bez restrikce vycházek je znovu přítomna kolísavá proteinurie od 3 do 10 g/den. Elektroforetické vyšetření močové bílkoviny prokazuje i při těchto odpadech prakticky normální albuminurii, není přítomen paraprotein, je přítomen spíše nehumánní typ proteinu.

Pacient byl proto propuštěn s plánem psychosomatického přešetření pro suspektní somatizaci, byla mu domluvena i psychiatrická hospitalizace k přešetření stavu, pacient ale při příjmu k této hospitalizaci vyjadřuje nesouhlas a ze zařízení odchází.

KOMENTÁŘ

MUDr. Janka Slatinská,
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

V naší kasuistice popisujeme případ, kdy jsme zpochybnili nefrologickou diagnózu na základě podrobné anamnézy a provedených vyšetření.

Pacient udává závažné hematologické onemocnění léčené na pracovišti, které se nevěnuje dospělé populaci, není schopen říci názvy léků ani jména ošetřujících lékařů. Při ověřování informací jsme zjistili, že neexistují žádné zdravotní záznamy v daném nemocničním zařízení, taktéž neexistují ani záznamy zdravotní pojišťovny.

Dále po záchvatu charakteru epiparoxysmu se neurolog na základě pohovoru a observace domnívá, že situaci simuluje (při odvedení pozornosti od nemoci pohotově reaguje, vykonává manuální činnost bez deficitu). Pacient se brání vyšetření MR mozku.

Při ověřování kvantifikace proteinurie pod dohledem byla u pacienta prokázána pouze stopová bílkovina v moči. Nemocný se dožaduje volnějšího režimu, pak opět v moči změřena proteinurie, avšak při elektroforetickém rozboru nález potvrzuje přítomnost živočišné bílkoviny.

Nemocný ochotně podstupuje invazivní vyšetření, když o nich mluví, je v euforické náladě, má přehled o možných limitech vyšetření, s podrobným výčtem se dožaduje dalších vyšetření.

Psychiatr suponuje diagnózu somatizace, pacient odmítá odborné vyšetření.

Somatizace je v psychologické terminologii hodnocena jako útěk do nemoci, převedení konfliktu z psychické do zdánlivě čistě tělesné oblasti, kdy nemoc není předstírána ani záměrně vyvolána. Jde o jednu z forem psychické obrany. Při somatizaci jsou myšlenky, přání, pocity, emociální napětí, stres apod. nahrazeny tělesným příznakem. Tělesné, respektive psychosomatické symptomy bývají velmi variabilní (bolesti, potíže s krevním oběhem, kožní nemoci, nevolnost…). Somatizace se stává neurózou, pokud pocitu neodpovídají žádné organické změny či anatomická a fyziologická fakta.

Somatizace znamená konverzní způsob vyrovnání se s psychickým problémem přeměnou tohoto problému v nějaký tělesný symptom.

Do skupiny předstíraných poruch se dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí řadí i Münchhausenův syndrom.

Münchhausenův syndrom *je psychické onemocnění, při němž postižený předstírá tělesnou nebo psychickou poruchu, pro kterou je následně léčen. Jako první tento termín použil v roce 1951 Richard Asper k označení osob, kteří cestovali z nemocnice do nemocnice s tím, že si vymýšleli neexistující nemoci. Jde o syndrom, při němž si člověk vymýšlí, simuluje, úmyslně si zhoršuje chorobu nebo si sám způsobuje schválně zranění, a to často v takové míře, že musí být hospitalizován. Cílem je získat péči a pozornost lékaře a ošetřujícího personálu. Možný je i Münchhausenův syndrom v zastoupení (by proxy), kdy postižený předstírá poruchu u závislé osoby, obvykle u dítěte. Pro diagnózu je podstatné, že postižená osoba nemá motivaci chorobu předstírat, chorobné je právě ono předstírání.*

Syndrom je pojmenován po baronu Münchhausenovi, který je též znám jako baron Prášil.

Münchhausenův syndrom spadá do kontinua poruch zahrnujícího somatoformní poruchu, předstíranou poruchu a simulaci, kde se příznaky nacházejí ve spektru od nevědomých a mimovolních až po výlučně vědomé a volní. Tato skupina poruch se řadí mezi nejsložitější fenomény klinické praxe, z čehož vyplývá i obtížnost provázející diagnostiku a léčbu. Samotná předstíraná (faktitivní) porucha se dělí do tří podskupin, a to s převažujícími psychickými příznaky, převažujícími tělesnými příznaky a příznaky smíšenými. Pacienti s touto poruchou se vědomě dopouštějí klamavého chování, ačkoli motivace k tomuto chování může být nevědomá. Münchhausenův syndrom je variantou předstírané poruchy, a přestože je v literatuře popisován nejčastěji, je jeho výskyt relativně vzácný. Tvoří necelých 10 % ze všech předstíraných poruch.

Prvním krokem léčby je zejména snížení počtu invazivních a potenciálně rizikových vyšetřovacích procedur. Po stanovení diagnózy může řada pacientů vykazovat určité zlepšení se snížením předstíraného chování, ale obvykle další psychiatrickou péči odmítají.

V popsaném případu nemocný splňoval diagnostická kritéria pro předstíranou poruchu (tab. 1), avšak naše závěry jsou pouze domněnkami, protože pacient odmítl další diagnostický pobyt na psychiatrickém oddělení.

V klinické praxi je vztah mezi lékařem a pacientem výjimečný. Je důležité, abychom svým pacientům naslouchali, důvěřovali a dokázali jim být nápomocní i v případě, že trpí jinou nemocí, než spadá do naší specializace.

Tabulka 1 Diagnostická kritéria pro předstíranou poruchu dle MKN-10

A. Jedinec vykazuje trvalé projevy záměrného předstírání příznaků a/nebo se sám poškozuje, aby si navodil příznaky.
B. Nesmí být nalezen žádný důkaz o vnější motivaci, jako je finanční kompenzace, snaha vyhnout se nebezpečí nebo dosažení zvýšené zdravotnické péče. Pokud je takový důkaz nalezen, měla by být použita kategorie Z 76.5, simulace.
C. Není potvrzena ani psychická porucha, která by mohla příznaky vysvětlit.
Americká klasifikace DSM-IV rozlišuje dále tři typy faktitivní poruchy: ■ s převážně psychickými znaky a příznaky ■ s převážně tělesnými znaky a příznaky ■ s kombinací psychických a tělesných příznaků

Literatura

Burton MC, Bostwick MJ. Munchausen syndrome by adult proxy: a rewiev of the literature. J Hosp Med 2014 Oct 1. doi: 10.1002/jhm.2268. [Epub ahead of print]

Feldman MD, Ford CV. Factitious Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (Eds.). Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1533.

Turner J, Reid S. Munchhausen's syndrome. Lancet 2002;359:346–349.

Urban A, Masopust J, Münchhausenův syndrom. Psychiatr pro Praxi 2004;5(2):63.

Vážení a milí čtenáři,

děkujeme Vám za dosavadní čtenářskou přízeň a přejeme Vám příjemné prožití vánočních svátků a do nového roku spoustu optimismu a splněných přání.

Redakční rada

2015