

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XIII Číslo 2

Červen 2015

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

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

### Členové:

**Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.**  
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

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

**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. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**  
Hemodialyzační středisko  
FN Hradec Králové


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

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

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 SV 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 nemusí nutně shodovat s názory  
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2015

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.

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- *Transplantace ledviny od žijícího dárce: co je nového?* ..... 18

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Užitečnost diagnostického testování při vstupním vyšetření nemocných s chronickým onemocněním ledvin* ..... 20
- *Přesnost stanovení glomerulární filtrace u obézních pacientů* ..... 21
- *Porovnání vyšetření ultrazvukem a magnetickou rezonancí u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin – délka ledviny predikuje chronickou renální insuficienci* ..... 23
- *Dlouhodobý vliv rituximabu a cyklofosfamidu na renální funkci je u pacientů s těžkou ANCA-asociovanou renální vaskulitidou srovnatelný* ..... 24
- *Standardizace fenotypů u onemocnění ledvin způsobeného léky* ..... 25
- *Léčba peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou* ..... 26
- *Volný PAPP-A je prediktorem mortality hemodialyzovaných nemocných, ale nesouvisí s „omrácením“ myokardu indukovaným hemodialýzou* ..... 28
- *Nové možnosti dialýzy bez systémové antikoagulace* ..... 30
- *Citrátová regionální antikoagulace – více než jen antikoagulace?* ..... 31



www.nefrol.cz

Vydává Česká nefrologická společnost  
a Společnost pro orgánové transplantace ČLS JEP

MEDONET partner 



## Transplantace ledviny od žijícího dárce: co je nového?

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

### Úvod

**T**ransplantace ledviny od žijícího dárce je metodou volby léčby nemocných s nezvratným selháním ledvin, a to proto, že tyto transplantace jsou spojeny s lepšími dlouhodobými výsledky. Klíčovým faktorem je možnost preemptivního provedení transplantace. V případě preemptivní transplantace je příjemce obvykle v dobrém klinickém stavu, bez uremických symptomů, a není vystaven riziku vzniku komplikací doprovázejících dialyzační léčbu. Zároveň odpadá i nutnost založení dialyzačního přístupu.

Díky zlepšující se spolupráci ošetřujících nefrologů a transplantologů se významně zvýšila informovanost pacientů. Zásadní úlohou ošetřujícího nefrologa je včasné a srozumitelné seznámení každého nemocného s chronickým renálním selháním (i jeho blízkých) o možnosti transplantace ledviny od žijícího dárce, včetně jejích rizik a výhod. V případě souhlasu je po provedení základních standardních vyšetření nejvhodnější potenciální dvojici odeslat co nejrychleji do transplantálního centra. Transplantace od žijícího dárce je dnes možná i v případě inkompatibility krevních skupin, přítomnosti anti HLA protilátek u dárců či příjemců vyššího věku. V současnosti existují jenom dva důvody, kdy darování ledviny není možné: zdravotní kontraindikace a darování pod nátlakem (psychickým, ekonomickým).

### Kdo může být dárce ledviny k transplantaci?

Odběr orgánu od žijícího dárce lze podle zákona provést tehdy, pokud je tento odběr proveden za účelem léčebného přínosu pro příjemce, v době odběru není k dispozici vhodná tkáň nebo orgán od zemřelého dárce a neexistuje jiná léčebná metoda srovnatelného účinku. Dárce musí být osoba schopná dát svobodný informovaný souhlas. Příjemcem orgánu nebo tkáně odebraných od žijícího dárce musí být osoba blízká (podle občanského zákoníku). V případě, kdy se nejedná o osobu blízkou, lze odběr provést tehdy, pokud je svobodná vůle dárce vyjádřena jeho písemným prohlášením s notářsky ověřeným podpisem. Současně je požadován souhlas nezávislé etické komise. Před odběrem od žijícího dárce musí být posouzena jeho zdravotní způsobilost k darování ledviny a po nefrektomii je transplantální centrum povinno dárce dlouhodobě sledovat.

Základním předpokladem darování ledviny je dobrovolné rozhodnutí bez jakéhokoli nátlaku a informovaný souhlas. Dárci musejí být podrobně informováni o rizicích a případné bolesti či nepohodě spojené s operačním výkonem a o případných rizicích vyšetřovacích metod.

Všeobecně se soudí, že nejvhodnějším žijícím dárce ledviny je některý z nejbližších pokrevních členů rodiny nemocného. V některých rodinách může být potenciálních dárců více. Obvykle se konečné rozhodnutí ponechává na vůli rodiny. Není-li mezi příbuznými žádný vhodný či souhlasící pokrevně příbuzný dárce, většina transplantálních center akceptuje dárce, kteří jsou s příjemcem spřízněni emotivně. Mohou jimi být manžel/manželka, příbuzní manželů, druh/družka nebo blízcí přátelé dárce. Výsledky takových transplantací jsou při současné imunosupresi, bez ohledu na míru HLA neshody, velmi dobré. Je ale již známo, že transplan-

tace od žijícího dárce bez shody v HLA systému poskytuje horší dlouhodobé výsledky a zvyšuje riziko senzitivace. U transplantací od nepříbuzných dárců se musí zvlášť pečlivě zkoumat, zda dárce není k darování ledviny motivován jinak než svým altruismem.

Vyšetření potenciálního dárce se obvykle odehrává ve dvou dobách a často i ve dvou zdravotnických zařízeních: první část u nefrologa (obvykle lékaře dialyzačního střediska příjemce), druhá část v příslušném transplantálním centru. Úkolem nefrologa je s dostatečným předstihem před zahájením dialyzačního léčení informovat každého nemocného se selháním ledvin o možnosti transplantace ledviny od žijícího dárce a seznámit ho se všemi výhodami i riziky takového postupu. Jeho úkolem je rovněž osobně se setkat s blízkými nemocného a otázky transplantace od žijícího dárce jim srozumitelně vysvětlit. Lékař dialyzačního střediska pak provede u všech potenciálních dárců základní interní vyšetření, ze kterého vyplynou tři možnosti. Potenciální dárce může být: a) zcela zdravý, b) trpět nevýznamnými chorobami, nebo některé z jeho laboratorních nálezů mohou být „hraniční“, c) jasně kontraindikován (např. pro aktivní tuberkulózu či maligní onemocnění). Úkolem lékařů transplantálního centra je posoudit významnost nebo nevýznamnost všech sporných případů (ad b), učinit definitivní závěr o vhodnosti či nevhodnosti darování ledviny a provést specializovanou vyšetření. V současnosti se často stává, že se dvojice dárce-příjemce obrátí sama na příslušné transplantální centrum, někdy dokonce bez vědomí dialyzačního střediska. Pro úspěch tohoto programu je ale důležitá vzájemná spolupráce a informovanost. Svoji pozitivní roli mohou sehrát „ambasadorky transplantací“, dialyzační sestry znalé problematiky transplantací, které mají více času pohovořit s dvojicí dárce-příjemce, s ošetřujícím lékařem na dialýze a také s transplantálním týmem.

Detaily vyšetření žijícího dárce přesahují rozsah tohoto příspěvku, a proto zvědavým čtenářům doporučuji předchozí literaturu a doporučení (ERBP, 2013).

### Strategie k rozšíření transplantací od žijících dárců

Každý druhý dárce ledviny není při tradičním přístupu shledán vhodným k dárce, protože příjemce má buď protilátky proti jeho krevní skupině, nebo HLA protilátky. V současnosti existují metody, jak tyto překážky překonat.

### AB0 inkompatibilní transplantace

V současnosti existují vypracované postupy pro AB0 inkompatibilní transplantaci ledviny, jejichž výsledkem je stejné přežití nemocných a štěpů jako v případě transplantací kompatibilních v krevní skupině. Již v roce 1989 byl zahájen program těchto transplantací v Japonsku. Tento program zahrnoval terapeutický protokol obsahující předtransplantační splenektomii a titr AB protilátek byl snižován pomocí plazmaferézy nebo plazmaferézy s dvojitou filtrací. Studie z USA z let 2004–2005 prokázaly, že místo splenektomie lze použít monoklonální protilátku anti-CD20 rituximab, později se dokonce ukázalo, že rituximab není zcela nezbytný (Sonnenday, 2004; Segev, 2005).

Gunnar Tydén se spolupracovníky z Karolinského institutu ve Stockholmu dále upravili protokol tak, že jeho výsledky byly

srovnatelné s kompatibilními transplantacemi. Tento protokol byl následně přijat většinou evropských center, která tyto transplantace provádějí (Genberg, 2008). Hlavní nevýhodou protokolu je jeho cena – místo plazmaferéz se používají specifické imunoabsorpční kolony, které z plazmy odstraní výhradně konkrétní hemaglutinin (A, B, AB). Cena je přijatelná, pokud jsou akceptováni příjemci s titry hemaglutininů < 1:64, u nichž je počet plánovaných imunoabsorpcí nižší. Každopádně je ale cena protokolu nižší než roční náklady na dialýzu, a to je také důvod, proč jej zdravotní pojišťovny hradí. V případě transplantace mezi geneticky příbuznými dvojicemi, i když inkompatibilními v krevní skupině, je dosaženo určité míry shody v HLA systému. To je významné pro snížení rizika vzniku rejekce a také senzitivace (tvorby anti-HLA protilátek), jež bude překážkou při budoucí retransplantaci.

V ČR byl program AB0 inkompatibilních transplantací úspěšně zahájen v roce 2011 v IKEM (dosud provedeno 20 AB0i transplantací) a v roce 2014 v Hradci Králové.

### Transplantace ledviny od HLA inkompatibilního dárce

Program HLA inkompatibilních transplantací ledvin byl v USA zahájen v roce 1998. Příjemci měli pozitivní CDC crossmatch nebo FACS crossmatch. Studie ukázaly, že v USA je přežití nemocných po HLA inkompatibilní transplantaci delší oproti dialyzační léčbě (Montgomery, 2011). Protokol byl v principu podobný jako u AB0 inkompatibilních transplantací. Výsledky těchto transplantací jsou ale zatíženy vysokým rizikem vzniku akutní, protilátkami zprostředkované rejekce, transplantální glomerulopatie a selhání štěpu. V současnosti byl do terapeutických protokolů u HLA inkompatibilních transplantací v některých centrech zaveden ecilizumab, anti-C5 monoklonální protilátka, která brání aktivaci terminálního komplementu. Výsledky byly rozhodně lepší, ale v protokolární biopsii se vyskytovala transplantální glomerulopatie jako obraz chronické rejekce (Stegall, 2011). Nelze pominout ani finančně náročný imunologický monitoring. Výzkum v této oblasti není uzavřen a cena ecilizumabu brání jeho většímu rozšíření i v západní Evropě. Každopádně pozitivita CDC testu podle současných doporučení představuje absolutní kontraindikaci transplantace a těmto dvojicím dárce-příjemce by mělo být nabídnuto zařazení do programu párové výměny.

### Párová výměna

Párová výměna (kidney paired donation – KPD) proběhne, pokud si dva nebo více inkompatibilních párů dárce-příjemce (HLAi, AB0i) vymění ledviny navzájem tak, že je kompatibility výměnou dosaženo. Párová výměna je z pohledu finanční náročnosti a možných komplikací desenzitivace výhodnější. Existuje několik možností, jak je KPD program organizován (Bingaman, 2010).

Nejjednodušší je výměna mezi dvěma nebo třemi inkompatibilními páry. Aby se zabránilo riziku odstoupení od rozhodnutí darovat ledvinu po transplantaci pro příjemce z páru, jsou operace organizovány simultánně. Tento program je dobře rozvinut v Holandsku a Velké Británii již několik let a v dalších zemích se rozvinul či rozvíjí v poslední době (Španělsko, Francie, Itálie, Česká republika, Rakousko, Belgie, Švýcarsko).

Alternativou k holandskému modelu jsou řetězové transplantace, kterých se mohou účastnit tucty inkompatibilních dvojic. V těchto případech nejsou transplantace provedeny simultánně, ale po skupinách a jeden dárce představuje přemostění k další skupině transplantací, které jsou provedeny později. Je známo, že

v těchto situacích odmítne darovat 5 % dárců, a řetěz se tak přeruší. Pokud je k dispozici altruistický dárce, toto riziko se eliminuje. Darování od altruistického dárce je označováno za nepřímé darování, protože dárce nezná svého příjemce. Pokud altruistický dárce stojí na počátku řetězu, každý další dárce daruje ledvinu až poté, co je jeho příjemci z inkompatibilního páru transplantována ledvina. Na konci takového řetězu tak vždy zůstane přemostující dárce pro další budoucí segment transplantací. Tato strategie je označována za řetěz NEAD (non-simultaneous extended altruistic donor chains) (Rees, 2009).

Bylo potvrzeno, že s velikostí registrovaných párů pro párovou výměnu se zvyšuje míra shody v HLA. Proto je žádoucí organizovat velké, národní nebo lépe mezinárodní databáze inkompatibilních párů. V USA existuje několik takovýchto registrů (National Kidney Registry nebo The Alliance for Paired Donation – <http://www.paireddonation.org>), které spravují databázi dvojic a organizují transplantace tak, aby bylo dosaženo co nejvyšší shody v HLA a zároveň se uplatnilo co nejvíce dvojic. Kromě toho je možné organizovat tento program v jednotlivých centrech. Podmínkou úspěchu je ale vždy dostatečný počet dvojic. Počet dvojic pro párovou výměnu se může zvýšit využitím AB0 inkompatibilních dvojic. Mezinárodní registry jsou nyní organizovány i v Evropě.

Problémem systému párové výměny jsou příjemci krevní skupiny 0, pro které není k dispozici dostatek vhodných dárců a kteří nejsou při párování uspokojeni a v databázi se hromadí. Pro tyto příjemce ve skutečnosti představuje nejrychlejší cestu k transplantaci protokol AB0i. Podobně se v databázi hromadí senzitivovaní pacienti, kteří mají šanci nalézt v databázi dárce, proti kterému nemají HLA protilátky. Tito příjemci by mohli profitovat ze systému akceptovatelné neshody (v zemích Eurotransplantu, Francii, Španělsku) nebo desenzitivací před transplantací.

Párová výměna mezi dvěma páry byla provedena v ČR v IKEM již v roce 2003, řetězová transplantace pak v roce 2012 a od té doby jde o pravidelný program, ve kterém je ročně provedeno okolo 20 transplantací formou párové výměny. Je třeba poznamenat, že AB0 inkompatibilní transplantace a párové výměny v ČR jsou důvodem jasného zvýšení počtu transplantací od žijících dárců v posledních třech letech.

### Dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie

V současné době již existuje dostatek důkazů pro tvrzení, že dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie, bez ohledu na to, z jaké indikace byla provedena, je malé. Ve světle rozvoje transplantací od žijících dárců se objevily případy, kdy u dárce ledviny v průběhu let solitární ledvina selhala. Jako největší riziko byla identifikována nižší glomerulární filtrace v době darování ledviny. Proto existuje obecný konsensus, že funkce ledvin dárce (po korekci na věk a pohlaví) by měla být v normálních hodnotách.

V posledních dvou letech byly publikovány zprávy o vyšším riziku mortality a konečném selhání ledvin (end-stage renal disease – ESRD) u dárců v porovnání s jedinci stejně zdravými, kteří nefrektomii nepodstoupili (Muzaale, 2014; Mjoeen, 2014). Kontrolní skupiny představovaly vybranou a dobře vyšetřenou část populace. Za zmínku stojí také vyšší výskyt geneticky příbuzných dárců ledvin, což může zvyšovat výskyt ESRD, pokud přijmeme hypotézu o častějším výskytu chronických onemocnění ledvin v některých rodinách. Riziko u dárců bylo vyšší až po době sledování delší než sedm let a v absolutních hodnotách nebylo vysoké. Například u bělochů bylo popsáno riziko ESRD u 21 dárců z 10 000 po 15 letech od nefrektomie. Ale i to je dost, pokud si uvědomíme, že jde

o jinak velmi zdravou populaci. Riziko ESRD bylo vyšší u starších dárců oproti mladším dárcům a rovněž u dárců nebělošského etnika (Muzaale et al., 2014).

V případě jinak vybrané kontrolní skupiny lze ale dojít ke zcela opačným výsledkům (Rees, 2014), kdy starší dárci měli dokonce lepší výsledky než kontrolní skupina, což ale zjevně ukazuje na dobře vybranou skupinu dárců oproti kontrolám. Podobně byly v minulosti publikovány práce, které ukazovaly na nižší rizika mortality a ESRD v populaci žijících dárců (Ibrahim, 2009; Segev, 2010; Fehrman-Ekholm, 2006). Tyto předchozí studie ale porovnávaly dárci s obecnou populací, tedy takovou, kde se během sledování objeví kardiovaskulární komplikace a nádory. Ukazuje se tak, že pro porovnání rizik je zásadní definování správné kontrolní skupiny a při retrospektivní povaze předchozích studií je zřejmě nemožné definovat takovou kontrolní skupinu, která bude odpovídat zdravotnímu stavu dárců, kteří podstoupili nefrektomii. Situace je ještě složitější, protože v průběhu let akceptujeme dárci ledvin, kteří jsou starší a rovněž i tzv. marginální. V minulosti jsme například neakceptovali dárci s hypertenzí, metabolickým syndromem nebo s vyšší glykemií nalačno. Nyní tyto dárci v některých případech akceptujeme. Výsledky recentních studií jsou ale varováním především pro velmi mladé a geneticky příbuzné dárci. V tuto chvíli tedy všichni čekáme na nová doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), která vznikají ve spolupráci s The Transplantation Society, která by zohlednila rizika popsána v posledních letech. Je jisté, že tato doporučení neposkytnou odpověď na všechny otázky, které si klademe ohledně bezpečnosti darování ledviny, ale posunou naši praxi dále.

Stále platí, že transplantace ledviny od žijícího dárci je nejlepší metodou léčby nezvratného selhání funkce ledvin. Bez dárců by

tento program neexistoval. Dárci by ale měli být již nyní informováni, že po nefrektomii existuje určité malé riziko selhání ledvin, a nikoli, že budou po nefrektomii žít déle. U většiny dárců tato informace nepovede ke změně jejich rozhodnutí, protože chtějí pomoci svému blízkému. Měli bychom ale být přísnější v případě velmi mladých a také samaritánských dárců.

#### Literatura

- Bingaman AW, Wright FH, Murphey CL. Kidney paired donation in live-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:1091–1092.
- ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 2):iii–ii71.
- Fehrman-Ekholm I, Norden G, Lennerling A, et al. Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. *Transplantation* 2006;82:1646–1648.
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. AB0-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85:1745–1754.
- Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459–469.
- Mjøs G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.
- Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011;365:318–326.
- Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *J Am Med Assoc* 2014;311:579–586.
- Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, et al. A non-simultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med* 2009;360:1096–1101.
- Reese PP, Bloom RD, Feldman HI, et al. Mortality and cardiovascular disease among older live kidney donors. *Am J Transplant* 2014;14:1853–1861.
- Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *J Am Med Assoc* 2010;303:959–966.
- Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. AB0 incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant* 2005;5:2570–2575.
- Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow AB0-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4:1315–1322.
- Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2405–2413.

## KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

### Užitečnost diagnostického testování při vstupním vyšetření nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Mendu ML, Lundquist A, Aizer AA, et al. The usefulness of diagnostic testing in the initial evaluation of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2015;175:853–856.

V předkládané studii bylo vyhodnocováno, jaké laboratorní testy a zobrazovací metody byly prováděny při vstupním vyšetření nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a zda tato použitá vyšetření ovlivnila diagnózu nebo léčebný postup.

**Metodika:** Šlo o retrospektivní kohortovou studii nemocných odeslaných ke vstupnímu vyšetření chronické nefropatie v období od 1. ledna 2010 do 1. ledna 2013 do nefrologické ambulance při Brigham and Women's Hospital and Massachusetts General Hospital v Bostonu, Massachusetts. Do studie bylo zařazeno 1 487 nemocných. Protokol studie byl schválen místní etickou komisí, která netrvala na informovaném souhlasu. Zdrojem dat byla elektronická dokumentace. Byly užity metody k zajištění validity a spolehlivosti dat, včetně prohlédnutí prvních deseti lékařských zpráv dvěma investigátory této studie k dolažení kritérií. Testy

a zobrazovací metody získané na jiné klinice před návštěvou nefrologické ambulance byly též zdokumentovány.

V dalším kroku byl přehlednut postup nefrologického vyšetření ke zjištění předpokládané příčiny chronického onemocnění ledvin a záznamy v dokumentaci, zda laboratorní test nebo zobrazovací metoda ovlivnily diagnózu nebo léčebný postup. Za pozitivní byla považována vyšetření, pokud bylo v dokumentaci specificky uvedeno, že k diagnóze či léčbě přispěla nebo ji potvrdila či určila. Tato definice zahrnovala zdokumentování negativních i pozitivních výsledků testů a diagnóz se vztahem k CKD.

**Výsledky:** Do studie bylo zahrnuto 1 487 pacientů s CKD, z nichž 39,5 % bylo ve stadiu 3b a 28,7 % ve stadiu 3a, běžnými komorbiditami pak byly hypertenze (79 %) a diabetes mellitus (58 %). Frekventními vyšetřeními bylo měření kalcia (94,8 %), hemoglobinu (84 %), fosfátů (83,5 %), močového sedimentu (74,8 %) a parathormonu (74 %), papírková zkouška na přítomnost krve v moči (69,9 %) a bílkoviny v moči (69,7 %), elektroforéza sérových bílkovin (68,1 %) a ultrazvukové vyšetření ledvin (67,7 %). Vyšetření glykovaného hemoglobinu, poměru bílkoviny ku kreatininu v moči a albuminu ku kreatininu v moči mělo poměrně velkou výtěžnost ovlivňující diagnózu v 15,4 %, 14,1 % a 13,0 % a léčebný postup u 10,1 %, 13,7 % a 13,3 % pacientů. Mnohem menší výtěžnost měla elektroforéza séra a ultrasonografie ledvin, přestože i tato vyšetření byla prováděna často, přičemž ovlivnila diagnózu u 1,4 % a 5,9 % pacientů a léčbu u 1,7 % a 3,3 % nemoc-

ných. Výsledky testů stanovujících antineutrofilní cytoplazmatické protilátky (ANCA) a protilátky proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM) neovlivnily diagnózu ani léčení u žádného pacienta studované kohorty.

**Závěr:** Řada testů je prováděna často, přestože jejich výsledky diagnózu ani léčbu pacientů příliš neovlivňují. K takovým často prováděným testům (ve 13,4–68,1 %) patřily například elektroforéza proteinů séra a screeningové vyšetření antinukleárních protilátek (ANF), složek komplementu (C3, C4) hepatitidy C, hepatitidy B, ANCA, které ale diagnózu nebo léčebný postup ovlivnily jen málo (0–1,7 %). Naproti tomu glykovaný hemoglobin A<sub>1c</sub> a kvantitativní proteinurie ovlivnily diagnózu a léčebný postup u 13,0 % a 15,4 % pacientů.

Výsledky této studie jsou limitovány retrospektivním uspořádáním studie, subjektivním hodnocením klinické užitečnosti, potenciálním podhodnocením prospěchu negativních výsledků testování a zastoupením pouze dvou akademických lékařských pracovišť na severovýchodě USA. Jsou nutná další zkoumání zahrnující pacienty v komunitě a identifikaci podskupin, pro které je detailnější vyšetření přínosem. Na druhé straně tato studie naznačuje, že automatické ordinování baterie několika testů pro diagnostiku a léčení CKD může být nadbytečné. Přístup založený na důkazech (evidence-based) by pravděpodobně byl účinnější a došlo by ke snížení nákladů.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.**

*Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje cca 10 % populace, ve Spojených státech amerických t. č. přibližně 13 % dospělých, a je spojeno s významnou morbiditou, mortalitou a finančními náklady. Diferenciální diagnostika CKD je mimořádně široká a zahrnuje diabetickou nefropatii, hypertenzi, glomerulonefritidu, tubulointersticiální onemocnění, urologické příčiny, ale též příčiny neznámé.*

*Relativní četnost příčin chronických nefropatií je v různých oblastech různá. Nejpresnější data lze získat z registrů pacientů s terminálním selháním ledvin nebo dialyzovaných, protože tato informace se obvykle dokumentuje při zařazení nemocných do dialyzačního programu. Podle systému United States Renal Data (USRDS, 2012) je nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin diabetes mellitus (44 %) následovaný hypertenzí nebo nefrosklerózou (28 %), glomerulonefritidou (6 %) a polycystickou chorobou ledvin (2 %). Diabetická nefropatie a hypertenzní nefroskleróza jsou zároveň nejčastější příčinou chronických nefropatií nižších stadií, v predialýze.*

### Diagnóza základního onemocnění

*Je-li chronické onemocnění ledvin prokázáno, je nutné posoudit event. přítomnost a stupeň renální dysfunkce a podniknout kroky k identifikování příčiny, tzn. odebrat pečlivě anamnézu a provést fyzikální vyšetření. Laboratorní vyšetření povinně zahrnuje vyšetření sérové koncentrace kreatininu právě k posouzení clearance kreatininu. Toto vyšetření nebylo v předkládané studii zmínováno, pravděpodobně proto, že na jeho základě byl pacient k nefrologickému vyšetření odeslán. Dalším samozřejmým krokem je vyšetření moči a močového sedimentu a (semi)kvantitativní vyšetření proteinurie.*

*Ultrazvukové vyšetření ledvin se provádí u pacientů se zvýšenou hodnotou kreatininu nejasného trvání nebo u pacientů s akutním selháním ledvin, není-li vyvolávající příčina zřejmá. Naléhavost, s jakou se ultrazvukové vyšetření provádí, závisí na rychlosti vzestupu koncentrace kreatininu a klinické symptomatologie. Tento časový faktor studie nezohledňovala. Výsledek, že ultrazvukové vyšetření ovlivní stanovení diagnózy pouze v 5,9 % případů a léčení pouze*

*u 3,3 % případů, je překvapivý a z dat dostupných ve studii jej nelze vysvětlit. Domnívám se, že tento nález nelze interpretovat tak, že ultrazvukové vyšetření ledvin nepatří do vstupní péče o nemocné s chronickou nefropatií. V tomto případě rozhodně platí, že i negativní výsledek, tzn. bez patologického nálezu, je pro diagnózu důležitý. Právě od výsledku ultrazvukového vyšetření a vyšetření moči se odvíjí další diagnostika – subrenální bloku, polycystických ledvin, podezření na glomerulární nebo intersticiální postižení na základě biochemického nálezu bílkoviny nebo krve v moči (Dinda et al., 1997), případně na myelom (Holding et al., 2011). Je otázkou, zda imunologická vyšetření je nutno provádět již při prvním nefrologickém vyšetření u pacientů s elevací kreatininu. Z přehledu v této studii vyplývá, že automatické nabírání imunologických markerů v této situaci má malou výtežnost pro diagnostiku a léčbu a nezdá se být finančně efektivní. Pravděpodobně by bylo vhodné omezit je jen na pacienty s progredující renální dysfunkcí. Na druhé straně autoimunitní onemocnění jsou závažná, s rizikem ireverzibilního poškození funkce ledvin, potenciálně život ohrožující, a proto by jejich automatické nabírání u nemocných s poruchou funkce ledvin již při prvním kontaktu mohlo být odůvodněné. V současné době pro to ale není dostatek dat. Protože pacientů s onemocněním ledvin přibývá a je žádoucí, aby byli včas odesláni do péče nefrologa ke správné diagnostice a léčbě, bylo by vhodné realizovat studie, které by poskytly důkazy a ekonomická doporučení pro tuto situaci.*

### Literatura

Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015;5:2–7.

Dinda AK, Saxena S, Guleria S, et al. Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:203–208.

Holding S, Spradbery D, Hoole R, et al. Use of serum free light chain analysis and urine protein electrophoresis for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:83–88.

Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1034–1039.

## Přesnost stanovení glomerulární filtrace u obézních pacientů

Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:720–727.

**Z**výšený výskyt obezity především v euroatlantické civilizaci je spojen se zvýšeným rizikem vzniku ledvinových onemocnění a jejich progresí. Recentní studie ukazují, že vedle vlivu obezity jako hlavní příčiny rozvoje diabetu, částečně i hypertenze, může mít zvýšené zastoupení tukové tkáně přímý negativní účinek na funkci ledvin nezávisle na ostatních známých rizikových faktorech. Uplatňují se četné hormonální aktivity, oxidační stres, zánět a endoteliální dysfunkce. Na druhé straně ale zatím chybějí relevantní data o prevalenci a přímých rizikových faktorech poškození ledvin spojeného s obezitou.

Přesně měřená glomerulární funkce u obézních pacientů má proto velký význam nejenom s ohledem na zařazení pacientů v kategoriích chronického onemocnění ledvin (CKD), ale také pro úpravu dávkování léčiv, která jsou vylučována ledvinami. V současné době se pro měření či odhad renální funkce nejčastěji používají vzorce s koncentrací kreatininu. Neexistují však žádné speciální výpočtové rovnice validované pro obezitu, protože hodnoty odhadované glomerulární filtrace (eGF) byly získány a validovány pro celou populaci pacientů s CKD. Vzorec dle Cockcrofta

a Gaulta je výpočtem kreatininové clearance, a nadhodnocuje tedy výpočet glomerulární filtrace (GF) u obézních pacientů vzhledem k vložené hodnotě tělesné hmotnosti. Výpočty dle MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) neuzívají celkovou tělesnou hmotnost, ale jsou také validovány pro standardní patientskou populaci a u obézních nadhodnocují výpočet GF. I recentně užívané výpočtové hodnoty CKD-EPI mohou být ovlivněny proměnnými faktory, jako jsou věk, svalová hmota, dieta a tubulární sekrece kreatininu. Dosud užívané výpočtové vzorce nebyly dále validovány pro pacienty starší než 75 let, pro nemocné s malnutricí a velkou variací tělesné hmotnosti a svalové hmoty, ani pro pacienty na nízkobílkovinné dietě. Inulinová clearance je považována za zlatý standard měření GF. Protože GF se mění s hmotností a výškou vyšetřovaných osob, je evidentně nutná korekce na velikost tělesného povrchu. Zde je však u obézních pacientů významný problém v indexaci celkového tělesného povrchu (body surface area, BSA). BSA je při obezitě disproporcionálně ovlivněn tukovou masou, a proto užívaný standardní výpočet tělesného povrchu může být značně nepřesný.

Cílem studie bylo srovnání vypočtených hodnot eGF dle CKD-EPI se standardy inulinové a iohexolové clearance neindexované a indexované dle BSA za podmínek aktuální tělesné hmotnosti či ideální tělesné hmotnosti. Byl sledován vliv těchto alternativ tělesného povrchu na přesnost, spolehlivost a rozdíly v hodnotách GF u obézních dospělých pacientů. V retrospektivní analýze stanovení GF u 209 obézních pacientů (BMI  $34,8 \pm 4,6$ ; 43 % žen) s různými nefropatiemi, vyšetřených v letech 2010–2013 na oddělení renálních funkcí a nefrologie univerzity v Lyonu, byly srovnávány hodnoty renální funkce měřené pomocí inulinové clearance a výpočtem. Byly srovnávány výsledky skupiny obézních ve stadiu CKD 1–5 se skupinou s normální renální funkcí (188 neobézních pacientů s hodnotou BMI  $22,8 \pm 1,9$ ). Tělesný povrch byl indexován dle Duboisova vzorce se stanovením skutečné tělesné hmotnosti (mGFr) nebo ideální tělesné hmotnosti (mGF<sub>i</sub>). Průměrné rozdíly (eGF–mGF) byly porovnány s výsledky získanými u neobézních pacientů.

Ideální tělesná hmotnost byla určena dle Lorenze (výška [cm]–100) – (výška[cm]–150/4). Skutečná hodnota BSA (BSAr) a ideální BSA byly určeny dle vzorce Dubois a Dubois vzhledem k jeho širokému užití v praxi ( $0,007184 \times$  celková tělesná hmotnost [kg]<sup>0,425</sup>  $\times$  výška [cm]<sup>0,725</sup>). Obezita byla definována dle WHO jako BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Vyšetření kreatininu bylo provedeno enzymatickou metodou s kalibrací dle izotopové diluční hmotnostní spektrometrie. Přesné měření GF bylo provedeno pomocí inulinové clearance se sběrem moči standardní technikou (INUTEST 25%, Fresenius Kabi, Austria), enzymatické metody či iohexolové clearance (Omnipaque, GE Healthcare SAS, France), stanovení provedeno HPLC.

Při hodnocení výsledku bylo zjištěno, že průměrná skutečně naměřená hodnota GF (mGFr)  $51,6 \pm 24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla signifikantně nižší než nekorigovaná mGF, mGF<sub>i</sub> a eGF dle CKD-EPI. Současně měla eGF dle CKD-EPI menší zjištěné odchylky s mGF a mGF<sub>i</sub> ve srovnání s mGFr. Rozdíl mezi eGF dle CKD-EPI a mGFr byl větší u obézních ve srovnání s neobézními pacienty (8,7 vs. 0,58;  $p < 0,001$ ). Studie dále ukázala, že u obézních pacientů s CKD byla přesnost výpočtu eGF dle CKD-EPI lepší při hodnotách GF  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Korekce mGF vztažená na tělesný povrch ideální tělesné hmotnosti poskytuje menší odchylky než mGF korigovaná na tělesný povrch skutečné tělesné hmotnosti.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**

Hodnota glomerulární filtrace (GF) je definována jako objem plazmy, který je ledvinami očištěn od dané látky za jednotku času. Ideálním markerem filtrace je inulin (látko volně filtrovaná v glomerulu, není resorbována, metabolizována ani syntetizována), především ve variantě stanovení močové clearance. Klinicky přínosná výpočtová stanovení GF jsou odvozena z recipročního vztahu GF a sérové koncentrace kreatininu při současném zohlednění dalších faktorů včetně věku, pohlaví a rasy. V roce 1999 byla zveřejněna rovnice ze studie MDRD, která stanovuje GF s korekcí na plochu tělesného povrchu s následnou úpravou pro mezinárodně standardizované metody stanovení koncentrace kreatininu. Tato rovnice však byla vytvořena pro nemocné s CKD 3–4 a s dlouhodobější (min. 6 týdnů) stabilní renální funkcí. V roce 2009 byla zveřejněna jedna z přepracovaných rovnic, která dosahuje menšího zkreslení při vyšších hodnotách ukazatelů renální funkce než rovnice MDRD (především CKD 1–2). Přesnost rovnic pro výpočet GF se obvykle označuje hodnotou  $P_{30}$ , která vyjadřuje procentuální zastoupení hodnot eGF v rámci 30 % skutečných naměřených hodnot GF. U rovnice MDRD bylo např. popsáno významné podhodnocení eGF u osob s GF větší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $P_{30}$  dosahuje hodnot v rozmezí 73–93 %. Ve většině studií při hodnocení výpočtu  $P_{30}$  u rovnice CKD-EPI dosahovala  $P_{30}$  hodnot nad 90 %. U stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny je rovnice CKD-EPI přesnější při hodnotách GF vyšších než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zatímco použití rovnice MDRD poskytovalo přesnější výsledky u nemocných se sníženou renální funkcí. Ve snaze dále zpřesnit výpočet odhadu GF byly zveřejněny další dvě rovnice, které využívají buď stanovení samotného cystatinu C (CKD-EPI<sub>Cys</sub>) či rozdílu hodnot kreatininu a cystatinu (CKD-EPI<sub>Kr-Cys</sub>). Zatímco při výpočtu užívajícím samotný cystatin C byla hodnota  $P_{30}$  86 %, při použití kombinované verze rovnice bylo dosaženo hodnoty  $P_{30}$  92 % s vyšší přesností a nižší kvalifikační chybou. Na základě těchto výsledků byly v rámci studie zaměřené na seniory (BIS) vytvořeny upravené rovnice využívající jak kreatinin (BIS1), tak kreatinin a cystatin (BIS2). Při užití těchto rovnic bylo v seniorské populaci (věk  $\geq 75$  let) dosaženo hodnot  $P_{30}$  95 %, resp. 96 %.

V komentované studii bylo prokázáno, že glomerulární filtrace měřená u obézních pacientů tzv. zlatou standardní metodou (inulinová nebo iohexolová clearance) poskytuje hodnoty nižší, když je provedena korekce BSA vztažená na skutečnou tělesnou hmotnost, což nebylo prokázáno u neobézních pacientů. Stanovení eGF dle CKD-EPI se neliší od hodnot mGF či mGF<sub>i</sub>, což potvrzuje dobrou predikci tohoto výpočtu i pro obézní pacienty především ve stadiu CKD3. Zásadním problémem je zřejmě korekce výpočtu na tělesný povrch, který byl výpočtově adjustován na hodnoty BMI menší než 28. Proto i vyšetření inulinové a iohexolové clearance vztažené na skutečnou hmotnost obézních pacientů může poskytovat hodnoty signifikantně nižší, než je skutečná GF. Je zřejmé, že mezi tělesnou hmotností a BSA dle současných výpočtů není přímá lineární korelace. Bohužel, zatím není jasně definován výpočet ani indexace hodnot BSA při vyšších stupních obezity. Dle některých autorů (Ogden et al., 2004) se při hodnocení korigované GF u BMI  $\geq 35$  užívá přepočtená BSA 2,06 m<sup>2</sup> pro muže a 1,83 m<sup>2</sup> pro ženy. Ve výše uvedené komentované studii však byly významné rozdíly zjištěny až při hodnotách BMI  $\geq 40$ . Při hodnocení BMI je však třeba vzít v potaz, že tělesná hmotnost i u obézních je tvořena součtem množství tělesného tuku a tukuprosté tkáně. Je proto zřejmé, že tento poměr může být i při stejné hodnotě BMI různý, a tedy vypočtené hodnoty BSA nemusejí zcela přesně odrážet za-

stoupení tukové tkáně. Detailní hodnocení by vyžadovalo měření např. pomocí DEXA, MR či bioimpedance. Je však nepochybné, že při měření GF u pacientů s CKD s BMI  $\geq 40$  by se měla užit i při přesných metodách měření, jako je inulinová a iohexolová clearance, korekce BSA na ideální tělesnou hmotnost, nikoli na hmotnost zjištěnou.

#### Literatura

Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:258–266.

Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, et al. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002. *Adv Data* 2004;347:1–17.

Park EJ, Pai MP, Dong T, et al. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother* 2012;46:317–328.

## Porovnání vyšetření ultrazvukem a magnetickou rezonancí u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin – délka ledviny predikuje chronickou renální insuficienci

Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, et al., for the CRISP investigators. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015; doi 10.1038/ki.2015.71.

**A**utosomálně dominantní polycystická choroba ledviny (ADPKD) se vyznačuje postupným nárůstem objemu cyst a zvětšováním ledvin, které probíhá řadu let před poklesem renálních funkcí. Magnetická rezonance (MR) měří objem cyst a polycystických ledvin relativně přesně. Změny objemu jsou interpretovatelné již za šest měsíců, což umožnilo řadu lékových studií. Objem polycystických ledvin z MR více než 600 ml/1 m výšky pacienta predikuje rozvoj chronické renální insuficience stadia 3 (CKD 3) během osmi let. MR je však metoda, která není všude a všem dostupná.

Cílem této studie bylo porovnání rozměrů polycystických ledvin měřených MR a ultrasonograficky (USG). Dále bylo analyzováno, zda délka ledviny změřená USG může předpovědět, za jak dlouho bude u pacienta přítomna CKD 3.

Studie se zúčastnilo 241 pacientů s ADPKD ve věku 15–46 let ze čtyř center v USA, kteří měli clearance kreatininu 70 ml/min a více. Průměrná doba sledování byla 9,3 roku. Pacientům byla během studie měřena clearance kreatininu za pomoci iodthalamátu v průměru pětkrát. Pacienti vstupně podstoupili vyšetření jak MR, tak ve stejný den i USG. Pomocí MR byly získány 3mm řezy a totální objem ledvin (TKV) byl vypočten ze všech řezů v T1 váženém obraze. Na základě USG byl počítán objem ledviny za prvé jako elipsoidu (nutno změřit i šířku a hloubku ledviny) a za druhé z příčných řezů po 2 cm (přímá metoda). Dále byl pomocí USG a MR změřen podélný rozměr ledviny. Objemy i rozměry ledviny byly přepočteny na 1 m výšky pacienta (htTKV). Ohledně predikce CKD 3 byly kromě objemu ledvin a podélného rozměru ledvin korelovány s dalšími proměnnými, jako jsou sérová koncentrace kreatininu, odpady dusíkatých metabolitů, mikroalbuminurie, chemokin MCP-1 v moči a věk pacienta.

Průměrný objem polycystické ledviny na 1 m výšky pacienta byl 637 ml ( $\pm 371$  ml). Objem vypočtený USG byl o 44–45 ml větší.

V podélném rozměru na MR měřila pravá ledvina  $15,8 \pm 3,2$  cm a levá ledvina  $16,2 \pm 3,9$  cm. Podélný rozměr pravé ledviny na USG byl  $16,2 \pm 3,9$  cm a levé ledviny  $16,8 \pm 3,9$  cm. Ultrasonografie nadhodnocovala rozměry polycystických ledvin. Vnitřní korelace (1 USG – 1 MR) pro obě pohlaví byla pro pravou ledvinu 0,828 (0,788–0,869) a pro levou ledvinu 0,827 (0,786–0,868). Nejsilnější korelace byla nalezena pro levou ledvinu u mužů 0,849 (0,792–0,906).

Magnetická rezonance a ultrasonografie předpovídaly vývoj CKD 3 obdobně. Objem ledvin hodnocený USG větší než 650 ml/1 m výšky předpovídal po korelaci s výše zmíněnými ovlivňujícími faktory rozvoj CKD 3 během osmi let. Objemu 650 ml/1 m výšky odpovídá podélný rozměr ledviny na USG 16,5 cm.

V této studii bylo prokázáno, že měření objemu polycystických ledvin je spolehlivou metodou. Objem ledvin hodnocený USG byl oproti MR mírně nadhodnocen (do 10 %). Hodnocení USG je výhodné hlavně u ledvin menších než 17 cm, které jsou na USG zachytitelné na jednom obrázku. Při stanovení prognózy průběhu ADPKD je USG srovnatelná s MR. V klinických studiích, kde je nutno hodnotit změny objemu v krátkém časovém horizontu, bude MR nadále preferována.

#### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.**

Autosomálně dominantní polycystická choroba ledviny je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. V průběhu choroby dochází ke zvětšování velikosti cyst a počtu cyst, které je následovano poklesem renální funkce. Za hlavní patogenetický faktor vedoucí k rozvoji a zvětšování cyst je považována sekrece tekutiny do cyst a proliferace buněk.

Cysty se začínají vyvíjet již devět týdnů po gestaci, ale dlouhou dobu jsou zjistitelné jen zobrazovacími metodami. Vyšetření CT a MR ukázala, že funkční parenchym je poškozen mnoho let před poklesem glomerulární filtrace. Glomerulární filtrace je normální po desetiletí díky kompenzatorní glomerulární hyperfiltraci. Zvětšující se cysty poškozují tlakem okolní glomeruly, tubuly a cévy hlavně v kůře ledvin, cysty dále utlačují tok moči ve sběrných kanálcích dřevě. Při mikrodisekcích necystického parenchymu od pacientů s ADPKD byly odhaleny cysty malé jako glomeruly. Při sledování T2 váženými obrazy MR stoupl počet cyst větších než 0,9 mm z 682 na 1 000 během 6,9 roku (Grantham et al., 2012). Po nefrektomii bylo v polycystické ledvině zjištěno 70 % dalších cyst menších než 0,9 mm.

Glomerulární filtrace je dlouhodobě normální, a nemůže se proto používat k hodnocení prognózy u mladých pacientů s ADPKD. Proto jsou hledány časnější markery progresu renální insuficience. Absolutní objem polycystických ledvin predikuje pokles renální funkce. Zvětšující se objem polycystických ledvin je nyní považován na jeden z hlavních markerů progresu ADPKD. U 241 pacientů s ADPKD ve studii CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) bylo zjištěno, že zvětšení objemu polycystických ledvin adjustované na výšku je spojeno s rychlejší ztrátou renální funkce i častějšími komplikacemi (hypertenzí, makroskopickou hematurii, proteinurií).

V této práci bylo zjištěno, že je možné porovnávat objem polycystických ledvin hodnocený MR a USG. Objem polycystické ledviny hodnocený USG, ať už přímou metodou, nebo výpočtem jako elipsoidu, byl ve srovnání s MR nadhodnocen do 10 %. Dřívější studie u ADPKD považovaly hodnocení objemu a velikosti polycystických ledvin USG jako nepřesné (O'Neil et al., 2005). Zjištěný rozdíl v objemu v této starší studii byl 300–700 ml. Ultrasonografie je lev-

nější, rychlejší, všude dostupná, proto zjištění z této poslední studie pro nás mají velký praktický přínos. Jistě bude i významně záležet na zkušenostech hodnotícího lékaře.

V nedávné japonské studii u 177 pacientů s ADPKD bylo porovnáno měření objemu polycystických ledvin přímo MR a byl hledán nejpřesnější vzorec k výpočtu objemu (Higashihara et al., 2015). Přímé změření objemu polycystických ledvin vyžaduje drahý program, je časově náročné (45minutové stereologické měření MR versus 7minutové při změření rozměrů) a je nutné speciální vyškolení pro práci s tímto programem. Při výpočtu objemu pomocí MR je nutné změřit délku ledviny (L), šířku ledviny (W) a maximální hloubku ledviny (D). Při použití výpočtu došlo k nevýznamnému podhodnocení objemu polycystických ledvin (pouze o 84,1 ml). Proto se vzorec k výpočtu objemu polycystických ledvin používá stále častěji.

Ze závěrů této studie lze tedy předpovědět, že budeme moci hodnotit objem polycystických ledvin pomocí USG a že toto hodnocení bude srovnatelné s nálezy z MR, která je dražší, hůře dostupná a ne všichni pacienti mohou MR podstoupit. Ultrasonografický objem polycystických ledvin může předpovědět i progresi onemocnění. V této studii byl prediktorem CKD 3 během osmi let objem ledvin 650 ml/1 m výšky (odpovídající délka ledviny 16,5 cm).

#### Literatura

Grantham JJ, Mulamall S, Grantham JC. Detected renal cysts are tips of the iceberg in adults with ADPKD. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1087–1093.

Higashihara E, Nuhara K, Okegawa T. Kidney volume estimations with ellipsoid equations by magnetic resonance imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron 2015;129:253–262.

O'Neil WC, Robbin ML, Bae KT. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). Am J Kidney Dis 2005;46:1058–1064.

## Dlouhodobý vliv rituximabu a cyklofosfamidu na renální funkci je u pacientů s těžkou ANCA-asociovanou renální vaskulitidou srovnatelný

Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1178–1182.

**D**vě randomizované kontrolované studie – RITUXVAS (Jones et al., 2010) a RAVE (Stone et al., 2010) – ukázaly srovnatelnou krátkodobou účinnost a bezpečnost deplece B-lymfocytů rituximabem a standardní léčby cyklofosfamidem v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy (AAV). Dle observačních studií by ale vstupní léčba cyklofosfamidem mohla být zejména u pacientů s relapsem AAV spojena s vyšším rizikem dalšího relapsu vaskulitidy (Smith et al., 2012). U pacientů ve studii RAVE byla po šesti měsících vysazena veškerá imunosupresivní léčba, ve studii RITUXVAS byli pacienti po šesti měsících ponecháni jen na nízké dávce kortikosteroidů. U pacientů ve studii RAVE bylo zastoupení relapsů na konci 18měsíčního sledování (Specks et al., 2013) vstupně léčených jedním cyklem rituximabu bez další imunosuprese stejné jako u pacientů léčených standardním režimem cyklofosfamid-azathioprin (39 % vs. 33 %).

Nedávno bylo publikováno dvouleté sledování pacientů ve studii RITUXVAS (Jones et al., 2015), kterého se naše pracoviště také mělo možnost zúčastnit. V této studii bylo 44 pacientů s těžkou

renální AAV (střední glomerulární filtrace 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) randomizováno v poměru 3 : 1 k léčbě rituximabem (v lymfomovém protokolu) se dvěma vstupními pulsy cyklofosfamidu bez další imunosupresivní léčby s výjimkou postupně se snižujících dávek kortikosteroidů, nebo ke standardní léčbě pulsy cyklofosfamidu s následnou udržovací léčbou azathioprinem. Asi čtvrtina pacientů v obou větvích byla navíc v úvodu léčena plazmaferézou. Ve dvouleté prespecifikované analýze byla hodnocena mortalita, riziko terminálního selhání ledvin vyžadujícího léčbu náhradou funkce ledvin a výskyt relapsů. Primárně byl sledován složený ukazatel zahrnující všechny tři výše uvedené jednotlivé parametry, sekundárním sledovaným ukazatelem byly samostatně čas do úmrtí, terminální selhání ledvin a relapsy.

Primární složený sledovaný ukazatel se vyskytl u 42 % pacientů léčených rituximabem a u 36 % pacientů léčených cyklofosfamidem (p = n.s.). Rozdíl nebyl významný ani v čase do první příhody (úmrtí, terminálního selhání ledvin nebo relapsu, 246 vs. 363 dnů) či v kumulativním přežití bez terminálního selhání ledvin (58 % vs. 73 %). Mezi 33 pacienty léčenými rituximabem bylo šest úmrtí (18 %), mezi 11 pacienty léčenými cyklofosfamidem byla tři úmrtí (27 %; p = 0,06). Kumulativní renální přežití po dvou letech bylo 93 % u pacientů léčených rituximabem a 100 % u pacientů léčených cyklofosfamidem (p = 0,39). Relaps se vyskytl u 21 % pacientů léčených rituximabem (jeden velký a šest malých relapsů) a u 18 % pacientů léčených cyklofosfamidem (dva velké relapsy). Zastoupení anti-PR3 pacientů bylo přitom vyšší ve skupině léčené rituximabem (61 % vs. 45 %), ale u pacientů léčených rituximabem nebyl rozdíl v zastoupení anti-PR3 a anti-MPO ve skupině s relapsem tak výrazný jako u pacientů léčených cyklofosfamidem. V době relapsu měli čtyři ze sedmi relabujících pacientů léčených rituximabem pozitivní protilátky proti PR3 a dva pacienti měli pozitivní protilátky proti MPO (v cyklofosfamidové skupině byl v době relapsu anti-PR3-i anti-MPO-pozitivní jeden pacient). Čtyři ze sedmi pacientů, kteří ve skupině vstupně léčené rituximabem relabovali, prodělali ještě druhý (ve všech případech malý) relaps. Na konci dvouletého sledování bylo kumulativní dožití bez relapsu 73 % ve skupině vstupně léčené rituximabem a 90 % ve skupině vstupně léčené cyklofosfamidem (p = 0,32). Vzhledem k dalšímu relapsu ve skupině léčené cyklofosfamidem ve 26. měsíci bylo kumulativní dožití na konci sledování ve skupině původně léčené cyklofosfamidem 78 %. Počet B-lymfocytů klesl po léčbě rituximabem i cyklofosfamidem, ale pokles byl na konci šestého měsíce výraznější u pacientů léčených rituximabem (p < 0,01). Úplně deplece B-lymfocytů bylo dosaženo u všech pacientů léčených rituximabem, ale jen u jednoho pacienta léčeného cyklofosfamidem. K replci B-lymfocytů došlo ve skupině léčené rituximabem u 23 z 33 pacientů (71 %) po střední době 12,6 měsíce. Sedm z 23 pacientů, u nichž došlo k replci B-lymfocytů, relabovalo, ani jeden z deseti pacientů, u kterých k replci B-lymfocytů nedošlo, nere-laboval. U 88 % pacientů léčených rituximabem a u 73 % pacientů léčených cyklofosfamidem došlo k negativizaci antineutrofilních cytoplazmatických protilátek (ANCA), u pacientů vstupně léčených rituximabem došlo ke znovuoobjevění ANCA v 59 %, 41 % pacientů zůstalo dlouhodobě ANCA-negativních. Relaps se vyvinul u 35 % pacientů s novou pozitivitou ANCA a jen u 8 % pacientů, kteří zůstali ANCA-negativní. V kontrolní skupině se vyvinula opětivná pozitivita ANCA u 63 % pacientů, 37 % pacientů zůstalo dlouhodobě ANCA-negativních. Relaps se vyskytl u dvou z pěti pacientů, u kterých se po předchozí negativizaci opět objevily pozitivní ANCA (40 %), ale ani u jednoho z pacientů, kteří zůstali ANCA-negativní.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie RITUXVAS a RAVE prokázaly účinnost a bezpečnost rituximabu jako indukční léčby ANCA-asociované vaskulitidy. Hlavním současným problémem je definování optimální strategie udržovací léčby. Dlouhodobé sledování pacientů ve studii RITUXVAS potvrdilo informace získané z dlouhodobého sledování pacientů ve studii RAVE (Specks et al., 2013). Jeden cyklus rituximabu bez další imunosuprese (s výjimkou malých dávek kortikosteroidů) je schopný navodit srovnatelné přežití bez relapsů jako vstupní léčba cyklofosfamidem následovaná standardní udržovací léčbou azathioprinem.

Nejdůležitější informací je, že i ve studii RITUXVAS byl po 24 měsících (bez standardní udržovací léčby) rozdíl mezi žijícími pacienty bez terminálního selhání ledvin a bez relapsu vstupně léčenými rituximabem a cyklofosfamidem nevýznamný (58 % vs. 64 %).

Mortalita ve studii RITUXVAS byla vysoká (20 %), ale odpovídala mortalitě pacientů s AAV s výrazně sníženou renální funkcí (těžkou renální vaskulitidou) v jiných studiích. Např. ve studii MEPEX, která srovnávala vliv plazmaferézy a methylprednisolonu jako přídatné léčby k základní léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem u pacientů s těžkou renální ANCA-asociovanou vaskulitidou (se sérovou koncentrací kreatininu > 500  $\mu\text{mol/l}$ ), byla roční mortalita 26 % (Jayne et al., 2007).

U pacientů léčených ve studii RITUXVAS rituximabem i cyklofosfamidem došlo k rychlému zlepšení renální funkce, která zůstávala stabilní i po 24 měsících. Vstupně byla třetina pacientů zařazených do studie dialyzována nebo měla odhadovanou glomerulární filtraci velmi blízkou dialyzačním hodnotám (< 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ve skupině léčené rituximabem 53 % z těchto vstupně dialyzovaných pacientů nebo pacientů s velmi nízkou odhadovanou glomerulární filtrací obnovilo nezávislou renální funkci (tj. dosáhlo odhadované glomerulární filtrace > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), což je zcela srovnatelné s 59 % pacientů ve studii MEPEX, u nichž došlo k podobnému zlepšení renální funkce (Jayne et al., 2007).

Běžná indukční/udržovací léčba cyklofosfamidem/azathioprinem je spojena s dvouletým rizikem relapsu cca 20–30 % s tím, že toto riziko je vyšší u pacientů s pozitivitou anti-PR3 protilátek, s granulomatózou s polyangiitidou a dobrou vstupní renální funkcí. Naopak terminální selhání ledvin je spojeno se sníženým počtem cirkulujících B-lymfocytů (Pahl et al., 2010) a nižším rizikem relapsu. Ve studii RITUXVAS relabovalo během dvou let 18 % pacientů léčených cyklofosfamidem a podobně jen 21 % pacientů léčených rituximabem bez další udržovací imunosuprese, pravděpodobně v důsledku prodlouženého účinku vstupní deplece B-lymfocytů.

Rituximab navodil depleci lymfocytů u všech léčených pacientů, ale u 85 % žijících pacientů došlo v průběhu dvouletého sledování k replaci B-lymfocytů. Všechny relapsy se v rituximabové větvi objevily až po replaci B-lymfocytů. Trvalá deplece B-lymfocytů je tedy zřejmě nutná k udržení dlouhodobé remise onemocnění a dlouhodobý účinek léčby souvisel u pacientů s přetrvávající deplecí B-lymfocytů se vstupním podáním rituximabu, nikoli se dvěma vstupními pulsy cyklofosfamidu či event. plazmaferézou (kterou bylo léčeno 24 % pacientů). U pacientů v kontrolní větvi byl pokles počtu B-lymfocytů méně výrazný, ale při udržovací léčbě azathioprinem přetrvával až do konce doby sledování. Většina relapsů (71 %) se u pacientů léčených rituximabem, u nichž byla navozena negativita ANCA (88 % pacientů), vyvinula až po znovuobjevení ANCA protilátek. Odstranění B-lymfocytů specificky reagujících s antigeny azurofilních granul neutrofilů (PR3 nebo MPO) je tedy zřejmě pro udržení dlouhodobé remise onemocnění nezbytné.

I jen jednorázová léčba rituximabem je tedy u ANCA-asociované renální vaskulitidy srovnatelně účinná (a bezpečná) jako standard-

ní léčba cyklofosfamidem/azathioprinem. Relapsy se objevují zejména po replaci B-lymfocytů a znovuobjevení přechodně negativních ANCA. Podání jednoho cyklu léčby rituximabem nevede k vyléčení onemocnění a dlouhodobá udržovací léčba zůstává nezbytná. Zda je optimální podávat pacientům s ANCA-asociovanou vaskulitidou rituximab dlouhodobě v pravidelných intervalech preemptivně, nebo zda bychom mohli (se srovnatelnou dlouhodobou účinností) s podáním rituximabu vyčkat při pravidelné monitoraci počtu B-lymfocytů a titru ANCA na replaci B-lymfocytů (a event. i znovuobjevení ANCA), bude teprve předmětem dalších studií.

### Literatura

Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:180–188.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.

Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, et al. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:205–212.

Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–3769.

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

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

## Standardizace fenotypů u onemocnění ledvin způsobeného léky

Mehta LR, Awdishu L, Davenport A. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int Advance*, online publication, 8 April 2015; doi:10.1038/ki.2015.115

**P**oškození ledvin léky (DIKI – drug induced kidney injury) je časté, ale přitom dosud neexistují žádné standardy pro diagnostiku a rozdělení těchto onemocnění. Kromě klinické péče je standardizace důležitá i pro hodnocení nežádoucích účinků léčiv ve studiích. Autoři článku ve spolupráci s International Serious Adverse Event Consortium zpracovali návrh takové klasifikace.

Poškození ledvin léky je založeno na dvou možných základních mechanismech. Typ A je způsoben vlastní toxicitou léku, je závislý na dávce a může se zmírnit snížením dávkování. Na základě znalostí o farmakologických vlastnostech léku ho lze předvídat. Příkladem je aminoglykosidová toxicita. Typ B představuje idiosynkratická reakce organismu, která může vzniknout i při minimální dávce. Nelze ji vysvětlit vlastním působením léků a léčba obvykle vyžaduje vysazení léku. Příkladem je akutní intersticiální nefritida po inhibitech protonové pumpy.

Pro klasifikaci byly stanoveny čtyři základní fenotypy:

1. **Akutní poškození ledvin**, kam se řadí akutní tubulární nekróza, akutní intersticiální nefritida nebo osmotická nefróza. Změna musí splňovat alespoň kategorii 2 dle KDIGO, aby byla považována jako lékové poškození.
2. **Glomerulární onemocnění**, které je klinicky charakterizováno hematurií a proteinurií. Předpokladem je nepřítomnost jiného onemocnění, které může být důvodem glomerulárního onemocnění ledvin.
3. **Tubulární onemocnění**, které zahrnuje renální tubulární acidózu, Fanconiho syndrom, syndrom nadměrné sekrece anti-diuretického hormonu (který není vlastním postižením ledvin, ale má za následek poruchu hospodaření s vodou v ledvinách), diabetes insipidus a ztráty fosfátů.

#### 4. Močové kameny, s obstrukcí nebo bez obstrukce vývodných močových cest.

V praxi se mohou vyskytovat i poškození kombinovaná, například renální selhání na podkladě obstrukce močových cest kameny.

Pro každou kategorii jsou stanovena primární kritéria, z nichž alespoň jedno musí být splněno, a sekundární kritéria, která dále zpřesňují typ postižení. Kritéria jsou přehledně uspořádána do tabulky, která je však příliš rozsáhlá na to, aby mohla být shrnuta v tomto textu. Pro akutní poškození ledvin a glomerulární onemocnění se doporučuje ověření pomocí renální biopsie.

Do kategorií nebylo zařazeno hemodynamické poškození, přestože u některých léků je evidentním mechanismem účinku, například u inhibitorů ACE, sartanů nebo nesteroidních antirevmatik. Pro toto poškození však neexistuje spolehlivá definice. Navíc je většinou mírné a reverzibilní, proto se ho autoři rozhodli vypustit.

Časový průběh je odvozen z doporučení KDIGO a lze ho klasifikovat jako akutní (1–7 dní), subakutní (8–90 dní) a chronický (více než 90 dní).

Pacienti nejsou obvykle vystaveni účinku jen jednoho léku, ale na poškození ledvin se může podílet více faktorů, včetně základního onemocnění, přidružených chorob, podání kontrastních látek apod. Často nejsou k dispozici hodnoty kreatininu ani nálezy v moči před onemocněním. Minimální kritéria pro DIKI jsou tedy následující:

1. Lék musí být podáván alespoň 24 hodin před vlastní událostí.
2. Jsou důkazy pro biologickou možnost takové reakce založené na známém účinku léku, jeho metabolismu nebo imunogenicitě.
3. Jsou nutná kompletní data, včetně farmakologické anamnézy, hodnoty biomarkerů, znalosti komorbidit, ostatních rizikových faktorů.
4. Síla vztahu mezi lékem a nežádoucím účinkem musí být založena na době podávání léku, splnění primárních a sekundárních kritérií a časovém rozvoji.

Autoři sami přiznávají nedostatky svého návrhu. Kategorie jsou velmi široké, ale dají se blíže specifikovat pomocí sekundárních kritérií. Identifikace jednotlivých kategorií záleží i na tom, jak často jsou kontrolovány biochemické parametry, takže některé lehčí a přechodné stavy mohou uniknout pozornosti, zejména u renální insuficience. Autoři sami přiznávají, že dali přednost spíše specifitě před senzitivitou. Příliš senzitivní kritéria by mohla vést k nežádoucímu vysazování léků u pacientů, kteří je potřebují, nebo k ukončení testování nových léků pro nežádoucí účinky, které nejsou klinicky relevantní. Nezbytná bude také validace v prospektivních studiích.

Klasifikace by měla vést k lepšímu povědomí o nežádoucích účincích léků na ledviny a k jejich časnější a častější detekci. Také by měla napomoci k vytvoření elektronických databází, které vyhodnotí údaje o pacientovi a na možnost nežádoucího účinku léku automaticky upozorní.

#### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Věra Čertíková-Chábová, Ph.D.**

*Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha*

*Systematických a komplexních přehledů o renálním poškození v důsledku užívání léků je relativně málo a přehledná klasifikace dosud chyběla. Kromě zaplnění této mezery v nefrologické literatuře je uvedená práce přínosná ve více faktorech:*

1. *Odlíší poškození přímo vyvolané toxicitou léků od imunologicky zprostředkovaných reakcí i s tím vědomím, že některé léky mohou způsobovat poškození oběma mechanismy.*

2. *Rozdělení fenotypů je logické z klinického hlediska. Primární kritéria pracují převážně s klinickými parametry a základními laboratorními vyšetřeními.*
3. *Použití primárních a sekundárních kritérií je dobrým návodem, jak postupovat nejen při diagnóze, ale i při případné indikaci ne zcela rutinních vyšetření, jakými jsou třeba odpady minerálů do moči.*
4. *K ověření typu poškození u akutního poškození ledvin a glomerulárního postižení je výslovně doporučována renální biopsie. Odlížit hypersenzitivní intersticiální nefritidu od akutní tubulární nekrózy nebo diagnostikovat polékovou trombotickou mikroangiopatii bez biopsie jistě nelze a váhání v tomto směru může vést k oddálení léčby kortikoidy, plazmaferézou apod.*
5. *Pozornost je věnována i časovému průběhu poškození, které se může rozvíjet i chronicky. Odstupy mezi laboratorními kontrolami u pacientů jsou často dlouhé, a „nové“ poškození ledvin by tedy nemuselo být přisouzeno již dlouhodobě užívanému léku.*
6. *Práce obsahuje informace i o genetických a molekulárních mechanismech, které přispívají k renálnímu selhání a glomerulárnímu poškození u vybraných skupin léčiv.*
7. *Kritéria jsou vypracována tak, aby se dala použít pro děti i dospělé pacienty.*

*Jako první pokus o takovouto přehlednou klasifikaci má zmíněná práce i určité nedostatky. Čistě subjektivně mi připadá poněkud nepřehledná, informace o jednotlivých fenotypech se vyskytují na více místech a není zcela snadné je pospojovat. I obsahově má práce slabší místa, ale je nutno říci, že skoro na všechna autoři ve své práci upozorňují:*

1. *Celá klasifikace je založena prakticky pouze na hodnocení expertů. Její validace v prospektivních studiích je tedy nanejvýš žádoucí.*
2. *Nález u pacienta nelze někdy zařadit do jedné kategorie a fenotypy se pravděpodobně překrývají velmi často, což použití klasifikace znesnadňuje.*
3. *U pacientů v komplikovaném klinickém stavu a s vícečetnou medikací se doporučuje zvažovat každý lék zvlášť a v kontextu stavu pacienta. Nejenže to může v praxi přinášet určité obtíže, ale v celé práci se opomíjí možnost interakcí léků, které samy o sobě příliš komplikací nezpůsobují, ale v kombinaci mohou být nebezpečné.*

*Závěrem by bylo vhodné poznamenat, že pro nefrologii je klasifikace sice přínosná, ale nikoli objektivní. Na možnost polékového postižení jistě v praxi často myslí a úspěšně je diagnostikují. Časopis Kidney International je sice prestižní, ale pravděpodobně není vyhledáván lékaři jiných oborů. Bylo by jistě vhodné tuto klasifikaci zpřístupnit v nějakém časopise se zaměřením na obecnou internu, intenzivní péči a podobně.*

## Léčba peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou

Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib RP. Evidence-based medicine: An update on treatments for peritoneal dialysis-related peritonitis. *World J Nephrol* 2015;4:287–294.

**O**d zavedení peritoneální dialýzy (PD) do rutinní klinické praxe byla peritonitida hlavní komplikací ovlivňující mortalitu pacientů. Přes uplatněná technologická zlepšení je peritonitida dle

velkých registrů nadále nejčastější příčinou technického selhání metody (Davenport, 2009). Výběr počátečního antibiotického režimu zůstává pro nefrology problémem, zejména pro nedostatek důkazů o nejlepších terapeutických protokolech při stále se měnícím profilu citlivosti mikrobiálních původců k antibiotikům.

Nejčastějším etiologickým agens peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou jsou koaguláza-negativní stafylokoky. Ve většině PD center vyvolávají tyto mikroorganismy přibližně jednu třetinu epizod peritonitidy. V průběhu posledních dvou dekád se výskyt peritonitid vyvolaných zlatým stafylokokem snížil, pravděpodobně díky rutinnímu používání profylaxe antibiotiky na výstup katétru (Piraino et al., 2003). Naproti tomu se zvyšuje výskyt peritonitid vyvolaných gramnegativními bakteriemi (Bender et al., 2006). Postupně také narůstá výskyt peritonitid vyvolaných kmeny rezistentními k meticilinu a gramnegativními bakteriemi rezistentními vůči běžně užívaným antibiotikům.

Iniciální antibiotický režim pro peritonitidu asociovanou s peritoneální dialýzou byl navržen Mezinárodní společností pro peritoneální dialýzu (ISPD), která v období mezi lety 1989 a 2010 uveřejnila šest doporučení. Podle těchto guidelines by vstupní léčení peritonitidy (bez znalosti mikrobiologických nálezů) mělo být založeno na kombinaci léčiv k pokrytí grampozitivních i gramnegativních bakterií. Co se týče třídy antibiotik, doporučení se v průběhu času různila. K pokrytí grampozitivních kůků se obecně doporučovala první generace cefalosporinů nebo vancomycin, zatímco pro gramnegativní bakterie byly doporučovány aminoglykosidy nebo ceftazidim. Podle dostupné literatury neexistuje jednoznačný konsensus pro iniciální léčbu těchto infekcí; bylo publikováno pouze několik prospektivních a kontrolovaných studií. Předkládaná publikace přináší přehled z evidence-based studií srovnávajících různé léčebné protokoly pro peritonitidu sdruženou s peritoneální dialýzou z přehledů narativních, systematických a z metaanalýz.

### Narativní přehledové studie

Byla publikována řada studií zaměřených na obecné a specifické aspekty léčby, ale studií, které by přímo srovnávaly terapeutické režimy, je málo. Studie sledující stav před rokem 1990 zjistila, že k empirické antibiotické léčbě peritonitid se nejčastěji užívala kombinace dvou antimikrobiálních látek; většina těchto režimů zahrnovala aminoglykosid s cefalosporinem první generace (165 epizod peritonitidy, vyléčeno 83 % případů), kombinace aminoglykosidu s glykopeptidem vedla ke klinické odpovědi v 88 % z 286 případů peritonitidy. Při použití glykopeptidu s cefalosporinem třetí generace bylo vyléčeno 93 % epizod ze 197 případů.

Co se týče účinnosti antimikrobiálních látek v léčbě infekcí vyvolaných grampozitivními koky, bylo popsáno celkem 413 epizod peritonitid. Při použití cefalosporinu první generace bylo vyléčeno 90 % (164 epizod). Odpověď na léčbu byla podobná při podání antibiotika jak intraperitoneální, tak intravenózní cestou. Při použití cefalosporinu druhé generace došlo k vyléčení pouze v 76 % případů (z 29 epizod). Při léčbě glykopeptidem, tedy většinou vancomycinem, bylo vyléčeno 94 % (z 220 případů).

U gramnegativních epizod peritonitidy vedla monoterapie aminoglykosidem ke klinické odpovědi ve 48 % (58 epizod), monobaktam (aztreonam) vyléčil 81 % (27 případů) a chinolon 76 % (ze 17 případů). U peritonitid vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* závisel úspěch léčby na tom, zda byla peritonitida spojena s infekcí katétru, či nikoli. V případě infikovaného katétru bylo vyléčeno pouze 32 % případů, pokud nebyl infikován, bylo vyléčeno

73 % případů peritonitidy, a to aminoglykosidem samotným nebo v kombinaci s antipseudomonádovým penicilinem.

V roce 2000 vyšla další velká přehledová studie zaměřená na výsledky léčení peritonitid podle prvních, druhých a třetích guidelines ISPD, publikovaných v letech 1985–2000.

V období let 1985–2000, na která se vztahovala první guidelines doporučující kombinaci cefalosporinu první generace a aminoglykosidu, bylo vyléčení pozorováno u 80 % peritonitid. Následující guidelines doporučovala kombinaci vancomycinu a aminoglykosidu. Tato léčba byla vyhodnocena u více než 1 300 epizod peritonitidy s popisovanou odpovědí na léčbu u 80 % případů, maximálně 86 % případů. Pokud byl užit vancomycin a ceftazidim, dosahovalo vyléčení 90–92 %. Třetí guidelines vydaná ISPD odrážela obavu z enterokoků rezistentních k vancomycinu a možnosti přenosu této rezistence na *Staphylococcus aureus*, a proto bylo doporučeno neužívat vancomycin pro empirickou léčbu peritonitidy, takže se znovu uplatňovala kombinace první generace cefalosporinu s aminoglykosidem. Studie zahrnující toto období popisovaly vyléčení 55–75 % případů peritonitidy při tomto režimu.

Systematické přehledové články hodnotící randomizované kontrolované studie, které zkoumaly výsledky 3 013 epizod peritonitidy, vyšly v roce 2007 a 2014. Optimální antibiotikum nebo jejich kombinace z této studie nevypluly. Byla doložena výhoda režimu založeného na léčení glykopeptidem oproti užití cefalosporinů, pokud šlo o kompletní vyléčení, nikoli však relapsů, nutnosti odstranění peritoneálního katétru, mikrobiologické eradikace – v těchto parametrech se léčebné postupy nelišily. Ukázala se výhoda intraperitoneálního podání antibiotik oproti podání intravenóznímu. Další sledované klinické parametry, jako například kompletní vyléčení, primární selhání léčby, relaps, relaps po fibrinolytické léčbě, odstranění katétru, celková mortalita, nebyly různým typem antibiotických režimů ovlivněny.

Při metaanalýze dostupných studií byla zjištěna lepší účinnost kombinace ceftazidimu a glykopeptidu než glykopeptidu a aminoglykosidu. Při léčbě peritonitid vyvolaných grampozitivními kmeny bylo při užití glykopeptidu vyléčeno 78 %, při užití první generace cefalosporinu 73 % epizod, rozdíl nebyl statisticky významný.

Při srovnání léčebných režimů gramnegativních bakterií s chinolonem bylo vyléčeno 68 % epizod, ceftazidimem 61 % epizod a aminoglykosidem průměrně 65 % epizod. Rozdíly nejsou statisticky významné.

Na základě publikovaných literárních údajů autoři svou studii uzavírají tím, že zatím nebyl identifikován optimální antibiotický režim k vyléčení peritonitid asociovaných s peritoneální dialýzou, přestože se zdá, že režimy zahrnující glykopeptid mají statisticky vyšší šanci na úplné vyléčení. Selhání léčby bylo pozorováno stejně často při léčení vancomycinem a teicoplaninem. Intermitentní i kontinuální intraperitoneální podání antibiotik mělo podobnou pravděpodobnost kompletního vyléčení, selhání léčby, relapsů a odstraňování katétru. Dodatečná léčba, jako například podání fibrinolytika, nebyla klinicky relevantní.

Metaanalýzy prokázaly větší úspěšnost kombinace glykopeptidu a ceftazidimu než glykopeptidu a/nebo cefalosporinu první generace a aminoglykosidu. Autoři se domnívají, že příčinou je lepší účinnost ceftazidimu než aminoglykosidů na gramnegativní bakterie v užívaném režimu, a považují kombinaci glykopeptidu a ceftazidimu za nejspolehlivější, alespoň podle výsledků léčení 443 epizod peritonitid (Barreti et al., 2014).

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Autoři studie si vytkli nelehký úkol – na základě publikovaných studií identifikovat optimální antibiotický léčebný režim pro peritonitidu asociovanou s peritoneální dialýzou, a to počáteční – empirický, bez znalosti mikrobiálních nálezů, dále pak při průkazu gram-pozitivních nebo gramnegativních bakterií. Studie musela být nepochybně velice pracná, protože publikací na téma peritonitidy při peritoneální dialýze je v databázi PubMed k dnešnímu dni 2 777. Jak autoři sami uvádějí, řada z nich jsou kasuistiky nebo studie s malým počtem pacientů, některé z nich nebyly zařazeny. Navíc jsou velmi heterogenní co do geografické lokalizace, a tudíž i rasy pacientů a dalších nesledovaných parametrů.

Všechna doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu zdůrazňovala, že při volbě antibiotického režimu je nutno brát v úvahu místní nálezy rezistence na antibiotika. Domnívám se, že tento přístup je správný. Hledat optimální antibiotický režim, který by fungoval univerzálně, celosvětově, se jeví poněkud jako utopie. I na jednom pracovišti dochází nevyhnutelně v průběhu času k posunům v senzitivitě a rezistenci vůči antibiotikům. Je jistě správné tento vývoj sledovat a přizpůsobovat mu empirickou, ale i cílenou antibiotickou léčbu.

Dalšími faktory, které ovlivňují úspěšnost antibiotické léčby, je nepochybně dávkování léků, resp. koncentrace antibiotika v dialyzátu, popřípadě v systémové cirkulaci. Toto v předkládané studii nebylo zohledněno. Zejména u vancomycinu je doloženo, že nízké koncentrace v dialyzátu jsou spojeny s vyšším rizikem recidivy peritonitidy.

Za zvláště závažnou a potenciálně zavádějící skutečnost je třeba považovat definici úspěchu léčby. Domnívám se, že vyléčení peritonitidy při peritoneální dialýze by se mělo blížit 100 % (Davenport, 2009). Studie se zaměřovala na srovnávání různých režimů antibiotik včetně těch, jejichž úspěšnost se pohybovala kolem 80 %, byla ale i podstatně nižší. To rozhodně nelze vydávat za úspěch léčby, takové klinické výsledky vedou k relapsu, rekurenci, poškození peritonea a k vynucenému transferu na hemodialýzu. Bohužel, i poslední guidelines ISPD vycházejí ve svých doporučeních ze studií, kde byla úspěšnost léčby spíše v pásmu selhání, vyléčeno bylo 82 %, resp. 66 % pacientů (Li et al., 2010; Opatrná, 2010; Lye et al., 1995; Lye et al., 1999).

Předkládaná studie jistě velice zajímavým a obsáhlým způsobem mapuje historii léčebných postupů při zvládnutí peritonitidy při peritoneální dialýze, vzhledem ke komplexnosti problému ale není překvapením, že neidentifikovala jeden jednoznačně úspěšný postup. Je proto třeba i nadále pečlivého klinického přístupu, který bude zohledňovat lokální epidemiologickou situaci, citlivost/rezistenci na antibiotika a samozřejmě i jednotlivé pacienty, kteří budou léčeni.

### Literatura

- Barreti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BCM Infect Dis* 2014;14:445.
- Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices. *Kidney Int Suppl* 2006;S44–S54.
- Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002–2003. *Perit Dial Int* 2009;29:297–302.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30:393–423.
- Lye WC, Wong PL, van der Straaten JC, et al. A prospective randomized comparison of single versus multidose gentamicin in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1995;11:179–181.
- Lye WC, van der Straaten JC, Leong SO. Once-daily intraperitoneal gentamicin is effective therapy for gram-negative CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1999;19:357–360.
- Opatrná S. Co nového přináší doporučené postupy pro léčbu peritonitidy z roku 2010? *Aktuality v nefrologii* 2010;16:93–95.
- Piraino B, Bernardini J, Florio T, Fried L. Staphylococcus aureus prophylaxis and trends in gram-negative infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003;23:456–459.

## Volný PAPP-A je prediktorem mortality hemodialyzovaných nemocných, ale nesouvisí s „omráčením“ myokardu indukovaným hemodialýzou

Jefferies HJ, Tertti R, Wittfooth S, et al. Elevated serum free pregnancy-associated plasma protein-A independently predicts mortality in haemodialysis patients but is not associated with recurrent haemodialysis-induced ischaemic myocardial injury. *Nephron* 2015;129:171–178.

Kardiovaskulární mortalita nemocných léčených hemodialýzou (HD) je oproti běžné populaci zvýšena a ne zcela vysvětlena tradičními rizikovými faktory. Nejčastějšími příčinami úmrtí jsou náhlá smrt a srdeční selhání. Bylo prokázáno, že běžná HD indukuje akutní globální a segmentální ischemii myokardu, označovanou jako „omráčení“ myokardu (myocardial stunning). Predisponujícími faktory jsou cévní kalcifikace, dysfunkce mikrocirkulace, nedostatečná koronární rezerva a neefektivní vazoregulace během HD. Myokardiální „omráčení“ indukované HD se vyskytuje asi u dvou třetin HD nemocných a je provázeno zvýšením markerů nekrózy myokardu a markerů zánětu. Má za následek snižování ejekční frakce a zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a mortality. Myokardiální ischemie indukovaná HD rovněž souvisí s intradialytickou hemodynamickou nestabilitou a smykovým napětím (shear stress), které může zvyšovat nestabilitu aterosklerotických plátů a následně opět působit ischemií.

S těhotenstvím asociovaný protein A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) je novým markerem nestabilních aterosklerotických plátů a indikátorem ischemie myokardu před vývojem nekrotických změn. PAPP-A (tPAPP-A, total PAPP-A) existuje ve dvou formách – volné (fPAPP-A, free PAPP-A) a v komplexu 2 : 2 s pro-formou hlavního eosinofilního bazického proteinu (proMBP, pro-form of eosinophil major basic protein), který je fyziologickým inhibítorem PAPP-A (cPAPP-A, complexed PAPP-A). tPAPP-A je prediktorem kardiovaskulárních příhod a mortality HD nemocných. fPAPP-A je uvolňován při akutním koronárním syndromu, ale také během HD po aplikaci heparinu. cPAPP-A je při akutním koronárním syndromu přítomen pouze v minimálním množství, ale je hlavní formou v těhotenství. Cílem práce bylo studovat souvislost fPAPP-A s HD-indukovaným myokardiálním omráčením a mortalitou.

Jde o observační studii zahrnující 130 HD nemocných ve dvou nemocničních centrech (Derby, Velká Británie – 68 nemocných – a Turku, Finsko – 62 nemocných). Ve skupině nemocných bylo 87 % mužů a 67 % žen, průměrný věk činil 65,3 ± 13,8 roku. Koncentrace tPAPP-A a cPAPP-A v séru byla stanovena imunofluorimetricky, metodou vyvinutou na pracovišti autorů, a koncentrace fPAPP-A byla vypočítána jako rozdíl získaných výsledků (tPAPP-A – cPAPP-A). Troponin T (cTnT) byl měřen metodou třetí generace pomocí elektrochemiluminiscence a IL-6 a hsCRP byly stanoveny metodou ELISA. U 62 nemocných byla prováděna opakovaná echokardiografie pro určení „omráčení“ myokardu indukovaného HD. Byl hodnocen výskyt a rozsah HD-indukovaných regionálních změn kinetiky stěny v čase 0 a 12 měsíců, a to před HD, za 4 hodiny (maximální stres) a 30 minut po HD ve fázi zotavení. Vyšetření bylo provedeno jedním zkušeným echokardiografistou vždy během prostřední dialýzy v týdnu po krátkém mezidialyzačním období. Byly hodnoceny dva apikální pohledy (dvou- a čtyřkomorový), každý pohled byl rozdělen

na pět segmentů a výsledky z obou pohledů zprůměrovány, takže najednou bylo hodnoceno 10 okrsků. Okrsky, které vykazovaly funkční změny o více než 20 % během HD proti ostatním a následné zotavení v postdialyzačním období, byly hodnoceny jako „omráčené“. Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru SPSS a pro hodnocení byly kromě běžných srovnávacích a korelačních testů využity mnohorozměrové lineární regrese, logistická regrese a prediktivní grafy. fPAPP-A měl neparametrickou distribuci, takže byl normalizován pomocí přirozeného logaritmu.

Koncentrace PAPP-A v séru se nelišily v závislosti na pohlaví, ani nesouvisely s věkem. Koncentrace cPAPP-A byla významně vyšší u pacientů s diabetes mellitus. fPAPP-A nad horním referenčním limitem pro zdravou populaci (97,5 percentil – 1,3 mIU/l) mělo 92 % nemocných a tPAPP-A nad horním referenčním limitem (4,9 mIU/l) mělo 32 %. Známký myokardiálního „omráčení“ mělo vstupně 61 % nemocných. Po 12 měsících se počet echokardiograficky vyšetřených nemocných snížil z 62 na 46 (8× úmrtí, 6× transplantace, 2× jiný důvod). Známký myokardiálního „omráčení“ byly patrný u 74 % nemocných a zvýšil se také počet regionálních změn. Volný, komplexovaný ani celkový PAPP-A neměly vztah k ejekční frakci a nebyl rozdíl mezi nemocnými, kteří vykazovali známky „omráčení“ myokardu, a nemocnými bez těchto známek, ani souvislost s parametry změny kinetiky myokardiální stěny v průběhu sledování. Koncentrace fPAPP-A významně korelovala s hodnotami cTnT i cTnI před HD, cTnT rovněž s tPAPP-A. Byla zjištěna také korelace PAPP-A s markery zánětu IL-6 a hsCRP. fPAPP-A dále koreloval s koncentracemi triacylglycerolů, ale ne s koncentracemi HDL ani LDL cholesterolu a hemoglobinu. Signifikantními prediktory fPAPP-A byly doba dialyzační léčby a cTnT (celkový model  $R = 0,463$ ). V průběhu sledování (407 ± 98 dní) 25 nemocných zemřelo. Koncentrace fPAPP-A a tPAPP-A byly významně vyšší u těch nemocných, kteří zemřeli. Významnými prediktory úmrtí byly fPAPP-A (OR 1,190 [1,034–1,368],  $p = 0,011$ ), cTnT (OR 1,012 [1,005–1,020],  $p < 0,001$ ) a věk (OR 1,062 [1,011–1,115],  $p = 0,009$ ); tPAPP-A ani cPAPP-A ale úmrtí nepredikovaly.

Studie popisuje fPAPP-A jako nový prediktor mortality s lepším prognostickým potenciálem než tPAPP-A. Jeho sérové koncentrace nesouvisí s výskytem ischemického „omráčení“ myokardu indukovaného HD, ale korelují s markery myokardiální ischemie cTnT a cTnI, což ukazuje na možnou souvislost nestability aterosklerotických plátů a rozvoje myokardiální ischemie.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.**

Práce Jefferies a spol. se věnuje těhotenskému proteinu PAPP-A a jeho vztahu k myokardiálnímu poškození. Zaměřuje se především na volnou formu PAPP-A, fPAPP-A, u níž podrobnější informace dosud nebyly k dispozici. Tento protein, byť označen jako těhotenský, má značný význam i mimo těhotenství. Původně byl izolován z plazmy těhotných žen již před 40 lety a 20 let je užíván pro screening Downova syndromu v prvním trimestru gravidity. První zmínka o jeho existenci u netěhotných je z roku 2001, kdy byl nalezen v rupturovaných aterosklerotických plátech a byla zjištěna asociace plazmatických koncentrací s akutním koronárním syndromem. O dva roky později jsme popsali jeho zvýšení také u pacientů s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou a následně také jeho vztah k funkci ledvin.

PAPP-A je metalloproteináza vázající zinek, která štěpí růstové faktory podobné inzulinu (IGFBP), především 4, ale také 2 a 5, a tak zvyšuje biologickou dostupnost růstového faktoru podobného inzulinu IGF-1. V těhotenství je hlavním místem jeho syntézy pla-

centa, nicméně je exprimován řadou buněk v reprodukčních i ne-reprodukčních tkáních včetně ledviny. Je nezbytný pro správný růst a vývoj prenatálně, účastní se folikulogeneze či hojení ran, nicméně jeho trvalý zvýšený koncentrace v pozdějším období, i když mnohem nižší než během gravidity, jsou spojeny s patologickými stavy. Nejvíce je pozornost věnována kardiovaskulárnímu poškození. V metaanalýze 14 studií s 12 830 nemocnými s ischemickou chorobou srdeční byl PAPP-A asociován s celkovou mortalitou (poolované RR 1,74; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,45–2,09;  $p < 0,001$ ), s celkovou mortalitou spojenou s nefatálním infarktem myokardu (RR 1,59; 95% IS 1,37–1,85;  $p < 0,001$ ) a kardiovaskulárními příhodami (RR 1,50; 95% IS 1,22–1,85;  $p < 0,001$ ) (Li et al., 2013). Diagnostický význam PAPP-A není na rozdíl od jeho prognostického významu t. č. akceptován.

Komentovaná práce vyzvedá fPAPP-A jako nezávislý prediktor mortality, a naopak zatlačuje do pozadí celkové a komplexované PAPP-A. Hodnota PAPP-A byla stanovena imunofluorimetrickou metodou vyvinutou autory publikace a umožňující detekci celkového PAPP-A a PAPP-A v komplexu s proMBP s následným výpočtem koncentrace volného PAPP-A jako rozdílu obou testů. Dosavadní komerčně dostupné metody toto separátní stanovení neumožňují. Volný PAPP-A je hlavní formou PAPP-A u akutního koronárního syndromu, naopak PAPP-A v komplexu je zde zanedbatelný (opačně oproti těhotenství). Logické by tedy bylo předpokládat, že významným by mohl být i celkový PAPP-A. Je uvedeno, že oba tyto parametry (cPAPP-A a tPAPP-A) vypadly z modelu logistické regrese, i když byly nabídnuty do statistické analýzy. Není ale detailněji rozebráno, zda byly statisticky hodnoceny všechny formy PAPP-A současně, či zda byla analýza provedena s každou formou PAPP-A samostatně. Prognostický význam PAPP-A u pacientů s onemocněním ledvin je znám již déle, první zmínky jsou z doby před více než deseti lety (Kalousová et al., 2004). V pilotní studii byly u 40 HD nemocných zjištěny vstupně vyšší sérové koncentrace u těch, kteří v průběhu 20měsíčního sledování zemřeli. Zjištění, že PAPP-A je nezávislým prediktorem celkové mortality HD nemocných, bylo prokázáno u švýcarské (Etter et al., 2010), české (Kalousová et al., 2012) a německé populace HD nemocných (Kalousová et al., 2014). Ve všech případech šlo o větší soubory nemocných (170, 261 a 1 098) i delší dobu sledování (17 měsíců, 5 let a 4 roky). PAPP-A byl ve všech třech pracích stanoven stejnou metodou TRACE (time resolved amplified cryptate emission), používanou rutinně pro prvotrimestrový screening a využívající k detekci anti-PAPP-A protilátku. Tímto testem bylo prokázáno také zvýšení hodnot PAPP-A v průběhu dialýzy po aplikaci heparinu, které je způsobeno zvýšením koncentrace volného PAPP-A, tzn. evidentně je detekován těhotenský komplexovaný PAPP-A i volný PAPP-A. Prognostický význam PAPP-A je dán zřejmě především jeho volnou frakcí, nicméně význam měření celkového PAPP-A by na základě tří výše zmíněných publikací neměl být zatracen.

V práci nebyla popsána souvislost mezi myokardiálním poškozením indukovaným HD a ani jednou z forem PAPP-A. Podobně nebyla popsána souvislost PAPP-A s echokardiografickými parametry v prospektivní studii nemocných s chronickým onemocněním ledvin (Peiskerová et al., 2013). Komentovaná práce i další publikace přitom ukazují korelaci PAPP-A s kardiomarkery i s markery zánětu. Tato problematika jistě zasluhuje další pozornost zvláště ve světle možné produkce PAPP-A kardiálními progenitorovými buňkami (D'Elia et al., 2013).

## Literatura

D'Elia P, Ionta V, Chimenti I, et al. Analysis of pregnancy-associated plasma protein A production in human adult cardiac progenitor cells. *Biomed Res Int* 2013;2013:190178, doi: 10.1155/2013/190178

Etter C, Straub Y, Hersberger M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is an independent short-term predictor of mortality in patients on maintenance haemodialysis. *Eur Heart J* 2010;31:354–359.

Kalousová M, Horejší M, Fialová L, et al. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein A are associated with mortality in hemodialysis patients: preliminary results. *Blood Purif* 2004;22:298–300.

Kalousová M, Benáková H, Kuběna AA, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as an independent mortality predictor in long-term hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:192–201.

Kalousová M, Zima T, Krane V, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Pregnancy-associated plasma protein A associates with cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2014;236:263–269.

Li Y, Zhou C, Zhou X, et al. Pregnancy-associated plasma protein A predicts adverse vascular events in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013;9:389–397.

Peiskerová M, Kalousová M, Danzig V, et al. Placental growth factor may predict increased left ventricular mass index in patients with mild to moderate chronic kidney disease – a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2013;14:142.

## Nové možnosti dialýzy bez systémové antikoagulace

Laville M, Dorval M, Ros JF, Fay R, Cridlig J, Nortier JL, Juillard L, Debska-Slizien A, Lorente LF, Thibaudin D, Granssen C, Schulz M, Moureau F, Loughraieb M, Rossignol P. Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyser is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney Int* 2014;86:1260–1267.

Zabránění koagulaci krve během hemodialýzy je nutné: úspěšná hemodialýza byla možná až poté, co byl použit heparin. Nefrakcionovaný (případně nízkomolekulární) heparin je základním antikoagulačním prostředkem při hemodialýze (Fischer, 2007, Davenport, 2011).

Systémová heparinizace (resp. antikoagulace) je sice stále nejpožívanější metodou v prevenci srážení krve při mimotělní eliminaci, avšak někdy je riziková až kontraindikovaná (aktuální krvácení či jeho hrozba; heparinem indikovaná trombocytopenie).

HepZero je prospektivní kontrolovaná velká mezinárodní studie, která srovnává dva rozdílné způsoby hemodialýzy bez systémové antikoagulace. Studie byla provedena v 10 hemodialyzačních centrech (Evropa; Kanada). Celkem 251 pacientů bylo randomizováno do dvou skupin. V první byla použita hemodialýza s membránou s navázaným heparinem (Evodial). Druhá skupina byla dialyzována s běžnou membránou (různé typy dialyzátorů od různých výrobců, plocha membrány 1,4–2,1 m<sup>2</sup>) a bez systémové aplikace heparinu. Prevence srážení krve v mimotělním okruhu byla v kontrolní skupině zajištěna buď opakovanými proplachy mimotělního okruhu fyziologickým roztokem nebo predilučním uspořádáním substitute. Volba byla dána běžnou praxí daného pracoviště.

Pro posouzení rizika krvácení zařazených pacientů byla použita dříve publikovaná klasifikace, která za velmi velké riziko považuje aktuální (právě probíhající) krvácení, za velké riziko to krvácení, které ustalo před méně než třemi dny, či chirurgický výkon/trauma v posledních třech dnech. Střední riziko znamená krvácení v předchozích třech až sedmi dnech či chirurgický zákrok/trauma v tomto období, dále i uremickou perikarditidu a pleuritidu. Nízké riziko představuje krvácení, chirurgický výkon či trauma před více než sedmi dny (Lohr, 1991). Více než 80 % pacientů zařazených do studie splňovalo kritéria pro velmi vysoké či vysoké riziko krvácení.

Přibližně 60 % pacientů v obou srovnávaných skupinách bylo dialyzováno cestou nativní arteriovenózní fistule, necelých 40 % cestou centrálního žilního katétru, v několika procentech byl používán umělohmotný zkrat. Krevní průtok během sledované hemodialýzy byl 320 ml/min v obou skupinách.

Primárním cílem studie bylo úspěšné provedení první hemodialýzy po randomizaci bez srážení krve v mimotělním okruhu. To bylo definováno nepřítomností krevních sráženin v dialyzátoru či ve venózní komůrce a dalšími podmínkami (průběh dialýzy bez nutnosti předčasného ukončení a bez přídatných proplachů mimotělního okruhu). Sekundárním cílem bylo stejným způsobem porovnat druhou a třetí dialýzu po randomizaci.

Primárního cíle bylo dosaženo v 69 % (95% IS: 59,5–75,7 %) hemodialýz s použitím dialyzátoru s membránou potaženou heparinem a v 50 % (95% IS: 41,40–58,6 %; p = 0,005) hemodialýz s proplachy fyziologickým roztokem či s predilučním uspořádáním. Dialýza s membránou Evodial tedy vykazovala lepší výsledky.

Při druhé a třetí dialýze signifikantní rozdíl v intervenované a kontrolní skupině zjištěn nebyl, úspěšnost se pohybovala mezi 60–70 % bez ohledu na metodu. Po první dialýze bylo poměrně velké množství pacientů vyřazeno a nepokračovali ve sledování, proto má hodnocení sekundárních cílů malou validitu. Hlavním důvodem vyřazení byla skutečnost, že pominula potřeba bezheparinové dialýzy.

Při podrobnějším rozdělení podle kontrolní metody byla pro prediluci zjištěna 40% úspěšnost (a v této kohortě byla úspěšnost pro Evodial 64 %, rozdíl nebyl statisticky významný, p = 0,078), při bolusovém proplachování fyziologickým roztokem byla úspěšnost kontrol 61 %, avšak u membrány Evodial 80,3 % (p = 0,034).

Post-hoc provedené srovnání dvou metod použitých v kontrolní skupině (proplachy vs. prediluce) ukázalo výhodnost proplachovací metody před predilucí. I když z hlediska metodické čistoty nelze považovat výsledky post-hoc srovnání za silné, přece jen je vhodné zmínit, že volba kontrolní cesty antikoagulace mohla výsledky studie ovlivnit.

Sumárně lze uzavřít, že dialyzační membrána Evodial rozšiřuje naše možnosti, jak bezheparinovou dialýzu účinně a bezpečně provést. Membránu Evodial lze považovat za hodnotnou alternativu při mimotělní eliminaci bez systémové antikoagulace.

### ■ KOMENTÁŘ

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

Dialýza s použitím heparinu je v některých případech riziková. Bylo navrženo mnoho lékových alternativ heparinu: argatroban, lepirudin, danaparoid, fondaparinux, prostacyklin, nafamostat (přehledně Davenport, 2011). I tyto látky však vykazují nejen mimotělní, ale i systémovou antikoagulaci, tj. lze je sice podat při kontraindikaci heparinu (heparinem indukovaná trombocytopenie), ale nelze je aplikovat u pacientů s krvácením.

Pro pacienty s rizikem krvácení existuje několik alternativ. K nim patří regionální heparinizace (heparin při vstupu do mimotělního okruhu, protamin při výstupu), tzv. těsná heparinizace (jen minimální množství heparinu), prediluční uspořádání mimotělního okruhu, regionální citrátová antikoagulace (citrát při vstupu do mimotělního okruhu, kalcium při výstupu) a zcela bezheparinová hemodialýza (klasicky s opakovanými bolusy fyziologického roztoku, resp. náhradní tekutiny do mimotělního okruhu; jinou možností je prediluční uspořádání substitute).

Všechny uvedené metody mají svá úskalí a svá pozitiva. Technicky nejvíce náročná, ale současně zřejmě nespolehlivější je regionální citrátová antikoagulace (Richtrová, 2011).

Potřebu heparinu snižuje i relativně nový typ dialyzačního roztoku s náhradou acetátové komponenty kyselý složky dialyzačního roztoku za kyselinu citrátovou, resp. citrát (Sands, 2011).

Z výše uvedených možností byly pro studii HepZero zvoleny pro kontrolní skupinu pouze dvě: časté proplachy krevní cesty fyziologic-

kým roztokem a prediluční uspořádání infuze substitučního roztoku. Výsledky studie je tedy nutno posuzovat pouze v kontextu srovnávaných variant: nová dialyzační membrána, která má na svém povrchu navázaný heparin, je při bezheparinové dialýze non-inferiorní s opakovanými proplachy mimotělního okruhu a/nebo s predilučním uspořádáním substituce tekutiny do okruhu.

Editorial ke studii HepZero cituje čtyři dosud provedené studie, které srovnávaly dialyzační membránu potaženou heparinem s jiným způsobem hemodialýzy bez systémové antikoagulace (Meijers, 2014). První z nich je studie HepZero. Druhá studie, taktéž z roku 2014, srovnává heparinem potaženou membránu rovněž s použitím náhradních roztoků za účelem ředění krve (Gery, 2014). Její výsledky jsou prakticky analogické jako u studie HepZero. Studie našich autorů má sice podstatně menší počet probandů, ale přidává srovnání s regionální citrátovou antikoagulací a jednoznačně dokumentuje její superioritu (Richtrová, 2011). Obdobně čtvrtá studie ukazuje výhodnost regionální citrátové antikoagulace ve srovnání s heparinem potaženou membránou (Evenepoel, 2007). Přitom v obou studiích, které použily pro srovnání regionální citrátovou antikoagulaci, se tato metoda ukázala téměř jako ideální (bez srážení proběhlo téměř 100 % procedur).

V citovaném editoriale ke studii HepZero (Meijers, 2014) je uveden i přehled stávajících národních a nadnárodních směrnic pro bezheparinovou dialýzu. Zatímco KDOQI, KDIGO a některá národní guidelines (Belgie, Německo) se této problematice vůbec nevěnují, evropská doporučení z roku 2002 uvádějí dva přístupy: časté proplachy fyziologickým roztokem a regionální antikoagulační strategii. Novější holandská doporučení z roku 2013 již uvádějí i prediluční uspořádání či lokální citrátovou antikoagulaci, a to dle volby pracoviště.

Pro úplnost je ještě vhodné doplnit praktické údaje k provedení bezheparinové dialýzy. Předpokladem je velmi pečlivý proplach dialyzátoru před procedurou (odstranění všech zbytků vzduchu) a vysoký průtok krve během hemodialýzy (uvádí se více než 400 ml/min, avšak studie HepZero proběhla s krevním průtokem kolem 320 ml/min). Velmi rizikové z hlediska srážení je reverzní zapojení dialyzačních setů, kdy nastává obligatorní recirkulace krve v mimotělním okruhu. Existují i krevní sety, ve kterých nedochází ke kontaktu krve a vzduchu (Sahota, 2014). Množství roztoku pro proplach i intervaly proplachů se mohou lišit. Lze použít například 100 ml každých 15 minut, celkové doplněné množství je však třeba započítat do požadované ultrafiltrace.

Ať je již konkrétní provedení proplachů jakékoli, či je dokonce zvolena prediluce, je vždy potřeba zvolenou strategii na pracovišti standardizovat.

S trochou nutného zjednodušení plynou z práce dva poznatky pro denní praxi: (1) pro hemodialýzu bez systémové antikoagulace máme k dispozici speciální membránu, která není inferiorní ve srovnání s proplachy fyziologickým roztokem či s predilucí, (2) zřejmě nejspolehlivějším způsobem bezheparinové hemodialýzy je regionální citrátová antikoagulace.

#### Literatura

- Davenport A. What are the anticoagulant options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7:499–508.
- Evenepoel P, DeJagere T, Verhamme P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis* 2007;49:642–649.
- Fisher KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:178–189.
- Guery B, Alberti C, Servais A, et al. Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. *PLoS One* [online] 2014; 9: e97187.
- Lohr JW, Schwab SJ. Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:961–975.

Meijers BKI, Poesen R, Evenepoel P. Heparin-coated dialyser membranes: is non-inferiority good enough? *Kidney Int* 2014;86:1084–1086.

Richtrova P, Rulcova K, Mareš J, et al. Evaluation of three different methods to prevent dialyser clotting without causing systemic anticoagulation effect. *Artif Organs* 2011;35:83–88.

Sahota S, Rodby R. Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults. *Clin Kidney J* 2014;7:552–556.

Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, et al. Effects of citrate acid concentrate (citrasate) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicentre, prospective, noninferiority trial. *Blood Purif* 2012;33:199–204.

## Citrátová regionální antikoagulace – více než jen antikoagulace?

Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015 Apr 6 [Epub ahead of print].

Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:91.

Zajištění účinné a bezpečné antikoagulace v průběhu kontinuálních metod náhrady funkce ledvin (CRRT) je jedním z velmi podstatných klinických cílů při jejich používání. V běžné klinické praxi máme několik možností, jak nesrážlivosti v mimotělním okruhu dosáhnout. Patří k nim především systémová antikoagulace nefrakcionovaným heparinem či nízkomolekulárním heparinem, regionální citrátová antikoagulace či provedení CRRT bez použití jakéhokoliv antikoagulantia. Konkrétní volba je vždy výsledkem rovnováhy mezi bezpečností, efektivitou, praktičností použití a cenou. V posledních letech se celosvětově na jednotkách intenzivní péče stále častěji upřednostňuje regionální citrátová antikoagulace (RCA), která umožňuje výrazně delší životnost mimotělního okruhu (a tím i nižší náklady na spotřební materiál, krevní produkty při opakovaném předčasném vysrážení okruhu, práci personálu) a je spojena s významně nižším rizikem krvácivých komplikací. Od roku 2012 je tato modalita preferována před systémovým užíváním heparinu rovněž v klinických doporučeních KDIGO pro akutní poškození ledvin (AKI). Neuzavřenou otázkou zůstává možný vliv RCA na morbiditu a mortalitu kriticky nemocných. Tuto diskusi otevřela dosud největší randomizovaná monocentrická klinická studie z roku 2009, která demonstrovala signifikantně lepší mortalitu (15% absolutní snížení 90denní mortality) kriticky nemocných při používání RCA ve srovnání s nízkomolekulárním heparinem nadroparinem, přičemž příčinou nebyl rozdíl v krvácivých komplikacích mezi oběma skupinami (Oudemans-van Straaten et al., 2009). Z metody RCA měli prospěch především septičtí pacienti s vysokou tíží onemocnění. Mechanistickým podkladem pro příznivý vliv citrátu jsou některá data poukazující na sníženou aktivaci neutrofilů a trombocytů, a tím produkci zánětlivých mediátorů v citrátem navozeném hypokalcemickém prostředí hemofiltrů (Balík et al., 2013). Jiným hypotetickým argumentem je potlačení mitochondriálního energetického deficitu, protože citrát je důležitým palivem/substrátem pro mitochondrie. I když následná klinická studie nepotvrdila vliv RCA na celkový osud kriticky nemocných pacientů vyžadujících CRRT (Hetzl et al., 2010), byly v očekávání další studie zaměřené na přínos RCA.

Rok 2015 přinesl dvě klinické studie, které diskusi na téma RCA dále kultivují. V multicentrické randomizované australsko-novozélandské studii autoři srovnávali RCA (n = 105) s regionální

heparinovou, protaminem neutralizovanou antikoagulací (HPA;  $n = 107$ ). Primárním cílovým parametrem byla životnost okruhu a vliv na systémové koncentrace vybraných prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, IL-10). Sekundárním sledovaným ukazatelem byla délka pobytu na JIP a nemocniční mortalita. Obě studované populace nemocných se nelišily v závažnosti kritického stavu ani v běžných laboratorních parametrech a ukazatelích renálních a hematologických funkcí. Medián životnosti mimotělního okruhu byl významně větší u RCA (39,2 hodiny) ve srovnání s HPA (22,8 hodiny). Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi skupinami v plazmatických koncentracích cytokinů v prvních 72 hodinách od randomizace. Podobně nebyl zaznamenán rozdíl v délce pobytu na JIP ani v nemocniční mortalitě. Kumulativní spotřeba mimotělních okruhů byla 390 ve skupině RCA a 467 ve skupině HPA. Ve druhé monocentrické klinické studii CASH (Citrate Anticoagulation versus Systemic Heparinization) švýcarští autoři randomizovali 103 kriticky nemocných pacientů s akutním selháním ledvin do skupiny CRRT s RCA ( $n = 54$ ) nebo skupiny CRRT se systémovou antikoagulací nefrakcionovaným heparinem ( $n = 49$ ). Primárním sledovaným ukazatelem byla efektivita poskytnuté denní dávky CRRT v průběhu prvních 72 hodin léčby a životnost okruhu. Sekundárním sledovaným ukazatelem byly 28denní a 90denní přežití a metabolické i krvácivé komplikace. CRRT byla realizována ve formě kontinuální hemodiafiltrace (CVVHDF), s předepsanou dávkou efluentu 30 ml/kg/den, z čehož 10 ml/kg/h představoval průtok dialyzačního roztoku. Dvě třetiny substitučního roztoku byly podávány v predilučním uspořádání. Filtr byl měněn plánovaně po 72 hodinách dle doporučení výrobce (vysokopropustné membrány ST-150 Gambro). Průměrná poskytnutá intenzita (dávka) CRRT byla 29 ml/kg/h u RCA ve srovnání s 27 ml/kg/h u systémové heparinizace ( $p = 0,005$ ). Průměrná životnost okruhu byla 49 hodin u RCA a 28 hodin u systémové heparinizace ( $p = 0,004$ ). V analýze intention-to-treat byla 28denní a 90denní mortalita 20–26 % ve skupině RCA a 26–27 % ve skupině heparinové ( $p = 0,37$ ). Elektrolytové a acidobazické komplikace byly u RCA minimální a přechodné.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.**

*Ani jedna z komentovaných studií není takového rozsahu, aby umožnila formulovat definitivní závěry týkající se vlivu RCA na celkový klinický výsledek pacientů. Absence jakéhokoli detekovatelného signálu o případném příznivém vlivu citrátů na osud kriticky nemocných se selháním ledvin vyžadujícím CRRT je přesto určitým vodítkem ke zdravé obezřetnosti při interpretaci možných pluripotentních účinků citrátů. Na druhé straně tím zájem o citrát jako o molekulu, která může mít i jiné než antikoagulační účinky, jistě nekončí. Pokročilé metody proteomiky jsou jedním z nástrojů, jak získat zcela*

*nové informace o molekulárních interakcích krve s umělými materiály (v tomto případě hemofiltry) (Mareš et al., 2009). Naše vlastní pozorování nejenže poodhaluje mechanismy, jimiž citrát dosahuje lepší životnosti hemofiltru (odlišné kvantitativní i kvalitativní složení biofilmu ve srovnání s heparinem), ale ukazují rovněž na zatím nepopsanou skutečnost, že odlišné formy antikoagulace ovlivňují rozdílně eliminaci proteinů s různými biologickými funkcemi (jak prospěšnými, tak nežádoucími) (Mareš et al., nepublikováno). Biologický význam popsanych dějů je nutné dále studovat. Obě komentované studie však shodně potvrzují dosavadní poznatky o jednoznačné superioritě RCA nad ostatními způsoby antikoagulačního zajištění mimotělního okruhu v průběhu CRRT v parametru životnosti okruhu, s nimiž úzce souvisí lepší účinnost CRRT (opakované vysrážení a přerušování metody brání dosažení předepsané dávky), menší zátěž ekonomická (77 filtrů a setů u výše komentované studie) i personální (časové nároky na přestavování), případně krevní ztráty ve vysráženém okruhu, krvácivé komplikace. Studie rovněž potvrzují bezpečnost metody RCA, pokud je prováděna vyškoleným personálem se zavedenou protokolizovanou formou RCA (semiautomatizované systémy). První z komentovaných studií je také jedinou svého druhu, která srovnává dvě regionální metody antikoagulace. Regionální heparinová, protaminem neutralizovaná antikoagulace se na rozdíl od Evropy poměrně často používá v Austrálii. V našich podmínkách bylo od používání této metody ustoupeno vzhledem k datům upozorňujícím na riziko protaminem indukované aktivace zánětlivých mediátorů, hypotenze a destičkové dysfunkce. Podobně byly vysloveny pochybnosti o cévních depozicích komplexů heparin-protamin. Z těchto důvodů není použití této metody zahrnuto ani v současných doporučeních KDIGO. Ačkoli výsledky australské studie nepodporují nepřítmo uvedené pochybnosti o bezpečnosti regionální heparinizace, výsledky týkající se životnosti okruhu jasně hovoří ve prospěch RCA.*

*Závěrem lze shrnout, že máme dostatek přesvědčivých argumentů pro používání regionální citrátové antikoagulace jako metody volby u většiny kriticky nemocných vyžadujících léčbu CRRT, umožňující nejlepší poměr mezi účinností, bezpečností a cenou. Budoucnost slibuje dostupnost plně automatizovaných systémů RCA založených na online monitoraci koncentrace citrátu a kalcia v mimotělním okruhu (technologie optických senzorů a plně automatizovaný biofeedback).*

### Literatura

- Balík M, Zakharchenko M, Matejovic M. Regional citrate anticoagulation for renal replacement therapy. In: Vincent JL (ed). Annual update in intensive care and emergency medicine 2013. Berlin: Springer Verlag 2013:741–754.
- Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:232–239.
- Mares J, Thongboonkerd V, Tuma Z, et al. Specific adsorption of some complement activation proteins to polysulfone dialysis membranes during hemodialysis. *Kidney Int* 2009;76:404–413.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545–552.