

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XIII Číslo 4

Prosinec 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 Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně



Redakce:

Bc. Jitka Štěrbová

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí 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

- **Aktuální otázky bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin**52

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- **Příčiny úmrtí nemocných s chronickým onemocněním ledvin**.....54
- **Placentární růstový faktor a kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin**55
- **Furosemidový test funkční renální rezervy v predikci vývoje akutního poškození ledvin**.....57
- **Empagliflozin snižuje kardiovaskulární mortalitu i u pacientů s diabetem 2. typu s chronickým onemocněním ledvin**.....58
- **Desetileté podávání agalsidázy beta u pacientů s Fabryho chorobou**.....60
- **Nedostatečné předávání informací mezi nemocničními lékaři a lékaři primární péče – případ onemocnění ledvin: průřezová studie**.....61
- **Hemodiafiltrace online: nová analýza dat ukázala sníženou mortalitu ve srovnání s hemodialýzou, avšak pouze při velkém konvektivním objemu. Jak velký tento objem má být?**.....63
- **Kalkulátor rizika selhání ledvin pro žijící dárce ledviny**.....64



www.nefrol.cz

Vydává Česká nefrologická společnost
a Společnost pro orgánové transplantace ČLS JEP

MEDONET



Aktuální otázky bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Úvod

Lékařská péče primárně směřuje k účinné léčbě. Současně musí zohledňovat bezpečnost pacienta. Kromě rizik spojených s nesprávnou indikací léčby a s lékovými interakcemi jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) v riziku, které plyne z potenciální či skutečné nefrotoxicity léčiv, a v riziku vyplývajícím z akumulace léčiva při snížené či chybějící renální eliminaci.

Pacienti s CKD mají obligatorně určité laboratorní odchylky i klinické komplikace. K nim patří anémie, hypervolémie, resp. poruchy hydratace, změny elektrolytů a mnohé další. Často mají diabetes mellitus a hypertenzi. To samo o sobě již znamená výrazné zvýšení množství podávaných léčiv, a tím i potenciál k lékovým interakcím a dalším problémům spojeným s velkým počtem podávaných léčiv.

U pacientů s CKD se často vyskytují i aterosklerotické komplikace, včetně ischemické choroby srdeční a zejména ischemické choroby dolních končetin. Často trpí hypertenzí. Jejich kardiovaskulární systém je poškozen i působením dalších faktorů. Jejich imunitní systém je dysfunkční, a to nejen v důsledku setrvalé chronické zánětlivé stimulace, ale i funkčních změn buněčné i humorální imunitní složky. Jsou dobře popsány i změny tělesného složení při CKD, plynoucí nejen z poruch hydratace, ale i z poruch nutričního stavu. Všechny zmíněné skutečnosti přispívají k tomu, že riziko nežádoucích účinků léčiv a obecně léčebných postupů je u CKD velké.

V edici *Core Curriculum* byl nedávno uveřejněn přehledný a aktuální text, který se cíleně věnuje jednotlivým aspektům bezpečnosti farmakologické léčby při CKD. Celkem zahrnuje 10 okruhů: dávkování léčiv při CKD, léčbu anémie, úpravu sérových koncentrací draslíku, kontrolu glykémie, léčbu bolesti při CKD, problematiku neurotoxických léčiv, antimikrobiální léčbu, antiagregační a antikoagulační léčbu, jódové kontrastní látky a gadoliniové kontrastní látky (Wagner et al, 2015). *Core Curriculum* vychází jako občasná rubrika časopisu *American Journal of Kidney Diseases*. Tuto edici lze považovat za nejaktuálnější a nejvíce odborný text na dané téma, který je vždy současně zaměřen klinicky a prakticky. Cílem přehledu je podat základní informace z tohoto textu.

Nomenklatura

Nomenklatura rozlišuje nežádoucí účinky, bezpečnostní rizika a „near-miss“.

Jako nežádoucí účinek definujeme nebezpečí, které vyplývá z léčebné péče. Lze rozlišit tyto typy:

- projevy u daného pacienta („patient-reported safety incidents“) – pád, krvácení, hypoglykémie apod.;
- odchylky v bezpečnostních testech („safety findings“) – hypoglykémie, hyperkalémie, ortostatický pokles krevního tlaku apod.;
- nežádoucí účinky se vztahem k určitým okolnostem („condition-dependent safety events“) – akutní selhání ledvin po chirurgickém výkonu, městnavé srdeční selhání po intravenózní tekutinové náloži.

Bezpečnostní riziko je definováno jako klinická praxe s potenciálem způsobit pacientovi (nechtěné) poškození. Rozlišuje se několik typů bezpečnostních rizik, k nimž patří nebezpečí plynoucí z uskutečněné aktivity („errors of commission“) nebo podání léčby vyžadující monitorování, které není uskutečněno. Jako tzv. „near-miss“ je označována situace, kdy pacient sice nebyl ohrožen, avšak k ohrožení nedošlo pouze díky náhodě.

Dávkování léčiv

Pokud je léčivo vylučováno ledvinami, je při funkční renální poruše třeba dávkování léčiv upravit (snížit jednotlivé dávky, prodloužit dávkovací interval nebo kombinovat obě tyto možnosti). Avšak při CKD se často setkáváme i s komplikacemi, které nejsou závislé na poruše renálního vylučování léčiv. Patří k nim akutní poškození ledvin (AKI), ale i důsledky porušené nonrenální eliminace léčiv, která je při CKD a zejména při selhání ledvin přítomna. Náchylní jsou zejména senioři. U nich navíc sérová koncentrace kreatininu nevyovídá o skutečné hodnotě renální eliminační funkce.

Použití různých metod zjišťování odhadované glomerulární filtrace (eGF) nevede k omezení chyb v dávkování, avšak samotné zavedené hlášení eGF společně s naměřenou sérovou koncentrací kreatininu výskyt těchto chyb snižuje, a z hlediska bezpečnosti farmakoterapie jde tedy o užitečný prvek.

Při selhání ledvin není změněna jen renální eliminace, ale prakticky i všechny ostatní farmakokinetické ukazatele, včetně absorpce, distribuce a metabolismu. Příkladem je zvýšená plocha nad křivkou pro sildenafil, jiným příkladem je snížená biologická dostupnost řady léčiv, pokud se podávají současně s vazačí fosfátů v trávicím ústrojí.

Dalším aspektem jsou odchylky v cytochromových systémech při selhání ledvin. Dokonce léčiva s plně nonrenální eliminací tak mohou mít změněný metabolismus (příkladem je warfarin). Tyto a mnohé další okolnosti upozorňují na to, že bezpečnosti farmakoterapie při poškozené funkci ledvin je třeba věnovat mnohem větší pozornost než při pouhé změně renální eliminace (Verbeek a Musumba, 2009).

Léčba anémie

Léčbě anémie bylo v zahraničím i našem písemnictví věnováno mnoho pozornosti. Je dobře dokumentováno, že rekombinantní erythropoetin (resp. látky stimulující erythropoezu [ESA]) dobře upravuje (zvyšuje) koncentraci hemoglobinu v krvi pacientů s anémií v důsledku chybějící tvorby erythropoetinu v selhávajících či selhaných ledvinách. Souběžná potřebná opatření, jako úprava deficitu železa, jsou rovněž dobře definována.

Důležitým aspektem je však bezpečnost léčby. V současné době jsou to právě bezpečnostní důvody, které nás vedou k tomu, že anémii upravujeme jen částečně. Podklady pro tuto praxi přinesly dřívější studie, které při plné úpravě anémie doložily až dvojnásobný výskyt mozkových příhod a dalších tromboembolických komplikací. Tato konkrétní zkušenost ukazuje, že při onemocnění a zejména selhání ledvin nelze jednoduše postupovat jako u běžné

populace; na druhé straně léčba anémie je jednou z mála situací, kdy máme k dispozici informace z kontrolovaných studií i u pacientů s CKD a pacientů dialyzovaných.

V současnosti se mnohdy pohybujeme v mezioborových oblastech. Jednou z nich je i účinnost a bezpečnost léčby pomocí ESA u pacientů s CKD a u dialyzovaných pacientů s malígnitami (Hazzan et al., 2014).

Úprava koncentrace draslíku

K důvodům, proč jsou pacienti s CKD a zejména dialyzovaní pacienti často vystaveni riziku hyperkalémie, patří snížené renální vylučování draslíku a užívání léčiv blokujících systém RAAS. Nízká renální eliminace je částečně posílena jinými cestami exkrece, zejména gastrointestinálními ztrátami draslíku a zvýšenou tubulární sekrecí (pokud ještě lze). Tyto adaptivní mechanismy však mohou selhat.

Hyperkalémie se vyskytuje přibližně u 10 % pacientů s CKD léčených inhibitory RAAS. Podle údajů z poslední doby není duální inhibice při CKD výhodná, naopak je riziková. Záleží však i na dávkování, stravovacích faktorech, doprovodné medikaci apod. U pacientů s CKD je proto nezbytné monitorovat sérové koncentrace; hodnoty naměřené při jednotlivých kontrolách nejsou z časového hlediska spolehlivé. Fluktuace je podmíněna nejen zevními příčinami, ale i například přesuny kalie při změnách acidobazické rovnováhy. Zajištění bezpečné hodnoty draslíku u pacientů s CKD pokročilého stadia a současně užívajících léčiva ovlivňující kontrolu draslíku vyžaduje nejen velké znalosti, ale i bohaté klinické zkušenosti (Fink, 2010).

Kontrola glykémie

Dobrá kompenzace diabetu oddaluje progresi renálního poškození. Současně však CKD jako takové komplikuje postupy v léčbě diabetes mellitus. Přitom inzulin sám o sobě byl zařazen mezi pět nejrizikovějších léčiv pro hospitalizované pacienty.

Při CKD je biodegradace inzulinu zpomalená, neboť inzulin se rozkládá v ledvinách; jeho poločas je tedy prodloužený. Tento jev dobře známe ze situací, kdy při progredujícím poklesu funkce ledvin je třeba snižovat dávky inzulinu (což však v žádném případě neznamená, že diabetes mellitus se zmírňuje, jak si někdy mylně vysvětlují sami pacienti). K prodlouženému poločasu inzulinu však přistupuje i protichůdný mechanismus, a sice určitá inzulinová rezistence, která poruchu funkce ledvin provází. Navíc eliminační léčba ji (přechodně) zlepšuje.

Kompenzace glykémie při selhání ledvin je tedy velice náročná a stabilního stavu se dosahuje jen obtížně. Při jakékoli přidružené komplikaci je třeba počítat s rozkolísáním glykemií. Dále CKD mění farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti řady perorálních antidiabetik. Je třeba také připomenout, že při progresi CKD je nutné přerušit podávání metforminu. Clearance metforminu klesá paralelně s poklesem GF. Metformin je obzvláště rizikový při souběžných komplikacích, které podmiňují laktátovou acidózu či zvyšují její riziko, a je nevhodný při onemocnění jater či při poruchách perfuze.

Z derivátů sulfonylurey druhé generace je při CKD vhodný glipizid. Postupně se získávají zkušenosti s novými slibnými léčivy zavedenými v posledních letech do léčby diabetu; při jejich preskripci pacientům s CKD je nutná úzká spolupráce s diabetologem (Armouts et al., 2014).

Léčba bolesti

Léčba bolesti u pacientů s CKD není snadná. Velká část analgetik je vylučována renálně a při CKD má změněné farmakokinetické vlast-

nosti. Postup eskalace léčby, aplikovaný u osob s fyziologickou funkcí ledvin, však v principu lze použít, ovšem je třeba upravit dávky. V první linii jde o paracetamol v kombinaci s adjuvancií, v druhé o tramadol v kombinaci s adjuvancií a ve třetí pak o léčiva na bázi opioidů. Nesteroidním antirevmatikům je třeba se teoreticky co nejvíce vyhnout, ale v běžné praxi to není možné. Tramadol je přijatelnou možností, avšak jeho eliminace je přece jen snížena a předávkování může vést k dechovému útlumu, k sníženému prahu pro pohotovost ke křečím i k možnému riziku serotoninového syndromu.

Většina opioidních analgetik je metabolizována hepatálně, avšak zde vzniklé aktivní metabolity jsou vylučovány renálně. Příliš velké dávky pak vedou k dechovému útlumu, sedaci, hypotenzii a křečím. K poměrně bezpečným léčivům patří například fentanyl.

V léčbě bolesti se využívají i tzv. adjuvantně působící látky, které umožňují podávat nižší dávku vlastního analgetika. Patří k nim například antidepresiva či gabapentin (pozor: dávkování tohoto léčiva se při CKD významně snižuje).

Nefrotoxická léčiva

Až 20 % případů AKI je způsobeno léčivem, resp. jejich nefrotoxickým účinkem. Tito hospitalizovaní pacienti pak mají prodlouženou hospitalizaci, ale i vyšší mortalitu. I když většina AKI je (částečně) reverzibilní, ukazuje se, že epizoda AKI je do budoucna riziková pro rozvoj CKD.

Vyšší riziko polékové poškození ledvin je spojeno s vyšším věkem a přidruženými nemocemi (diabetes mellitus). Samotné snížení funkce ledvin je dalším rizikovým faktorem pro polékové poškození. Může k němu přispět rovněž dehydratace a další poruchy vnitřního prostředí.

Potenciál poškození ledvin má velké množství léčiv. Patří k nim mimo jiné analgetika (zejména NSA), protiinfekční léčiva (aminoglykosidy, ale i beta-laktamy a mnohé další), chemoterapeutika a imunosupresiva (včetně cyklofosfamidu, cyklosporinu, tacrolimu, sirolimu aj.), z ostatních léčiv pak například diuretika, bisfosfonáty, inhibitory protonové pumpy (!), statiny, blokátory RAAS a mnohá další.

Antimikrobiální léčiva

Infekční komplikace představují druhou nejčastější příčinu úmrtí a nejčastější příčinu hospitalizací dialyzovaných pacientů. Jsou rizikové i pro pacienty s CKD v časnějších stadiích. Dávky řady antibiotik musejí být modifikovány a důležité je i zohlednění délky léčby (rekurence a relapsy infekčních komplikací). Z fluorochinolonů nevyžaduje snížení dávkování pouze moxifloxacin. Aminoglykosidy a vancomycin vyžadují velké snížení dávek a jednoznačně se u nich doporučuje monitorování terapeutických koncentrací. Dávky je nutné snížit též u většiny antivirotik i antimykotik. Při změnách renálních funkcí, k nimž dochází při akutních infekčních komplikacích často, se dávky antibiotik musejí okamžitě přehodnotit a upravit.

Antiagregancia a antikoagulancia

Při selhání ledvin je posunuto balancování mezi prokoagulačním rizikem a rizikem krvácení. Zdá se, že běžná antikoagulace je sice důležitá pro prevenci trombotických komplikací, avšak její účinek není tak výrazně pozitivní. Současně se zdá, že rizika antikoagulační léčby jsou při selhání ledvin vyšší. Existují velké rozdíly v praxi mezi jednotlivými pracovišti.

Při podrobnějším vyšetření koagulačního stavu při CKD obvykle nacházíme zvýšenou koncentraci fibrinogenu i zvýšené koncentrace D-dimerů a fragmentů protrombinu. Prokoagulační aktivita

některých faktorů je vyšší (faktorů XII, XI, IX, VIII, VII, X a II). Na druhé straně antikoagulační aktivita proteinu C, proteinu S, antitrombinu III, plasminogenu a aktivátoru tkáňového plasminogenu je snížena. Je přítomna i komplexní porucha destičkových funkcí (všechny tyto poruchy mohou být u jednotlivých nemocných vyjádřeny různě). Přesto se zdá, že kyselina acetylsalicylová v malé dávce (100 mg) je při CKD přínosná (jako součást komplexní léčby při ischemických onemocněních tepen).

Situace spojené s rizikem trombózy jsou u pacientů s CKD častější: častěji se vyskytuje jak žilní tromboembolismus, tak zejména fibrilace síní (až u 25 % pacientů). Warfarin je třeba podávat s opatrností a jeho farmakodynamický účinek monitorovat častěji než v běžné populaci; cílové hodnoty INR mohou být (mírně) nižší.

Jódové kontrastní látky

Tomuto tématu bylo věnováno velmi mnoho klinických prací a publikací a stále zůstává aktuální. Akceptovaná je následující definice poškození ledvin po podání jódové kontrastní látky: vzestup sérové koncentrace kreatininu o 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) nebo relativní vzestup koncentrace sérového kreatininu o 25 % a více, a to v intervalu 48 hodin po podání látky. Ukazuje se, že epizody poškození funkce ledvin po podání jódové kontrastní látky se mohou podílet i na pozdější progresi CKD.

K rizikovým faktorům poškození ledvin po podání jódové kontrastní látky patří vyšší věk, souběžné podávání neurotoxických léčiv, diabetes mellitus, městnavé srdeční selhání, hypovolémie, akutní závažná hypotenze, akutní koronární příhoda a další stavy (hyperurikémie). Pokud je souběžně přítomno více rizikových faktorů, je ohrožení vyšší. Výběr kontrastní látky je zásadní stejně jako celkové podané množství. Uvádí se, avšak není to pevně doloženo, že intraarteriální podání je více rizikové.

Z preventivních postupů je velmi důležitá hydratace. Z konkrétních „ochranných“ látek se uvádí příznivý vliv antioxidantní látky N-acetylcysteinu. Další možností je alkalizace podáním hydrogenuhličitanu sodného.

Gadoliniové kontrastní látky

Je dobře popsáno, že podání gadoliniových kontrastních látek může vyvolat tzv. nefrogenní systémovou fibrózu. Její riziko stoupá s mírou poklesu renální funkce a je podmíněno i chemickými vlastnostmi léčiva. V největším riziku jsou dialyzovaní pacienti, avšak v kasuistikách byla nefrogenní systémová fibróza popsána i při AKI a u dosud nedialyzovaných pacientů. Více riziková jsou léčiva s menší termodynamickou stabilitou. Důležitá je i podaná dávka (při vyšší dávce je vyšší riziko). Od roku 2007, kdy americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydal varování, se výskyt nefrogenní systémové fibrózy snížil. U pacientů v riziku je vždy třeba upřednostnit jiné vyšetřovací postupy.

Závěr

Předložený text uvádí pouze základní body týkající se bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s CKD. Je však patrné, že zahrnuje velmi širokou oblast, od léčby bolesti po léčbu antibiotiky přes obecné okruhy lékové nefrotoxicity (například lékovými skupinami). Nefrolog musí být v zacházení s léčivem co nejpečlivěji erudován, a to jak z hlediska znalostí vlastností jednotlivých léčiv, tak z hlediska lékových interakcí a celkových dopadů farmakoterapie na zdraví i nemoc pacientů.

Literatura

- Armouts P, Bolignano D, Nistor I, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1284–1300.
- Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial* 2014;27:188–204.
- Fink JC. Chronic kidney disease: the effect of CKD therapies on serum potassium levels. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:633–634.
- Hazzan AD, Shah HH, Hong S, et al. Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer. *Kidney Int* 2014;86:34–39.
- Solomon RJ, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;122:2451–2455.
- Verbeeck RK, Musumba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:757–773.
- Wagner LA, Tata AL, Fink JC. Patient safety issues in CKD: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66:159–169.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

Příčiny úmrtí nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Thompson S, James M, Wiebe N, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2504–2511.

Navaneethan S, Schold J, Arrigain S, et al. Cause-specific deaths in non-dialysis dependent chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2512–2520.

V říjnovém čísle časopisu *Journal of American Society of Nephrology* byly publikovány dvě původní práce zaměřené na příčinu úmrtí nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD). Kanadští autoři Thompson a spol. ověřovali ve svém článku (Thompson et al., 2015) hypotézu, že se snižující se funkcí ledvin stoupá podíl úmrtí z kardiovaskulárních a infekčních příčin. Vyhodnotili odhadovanou glomerulární filtraci (estimated glomerular filtration, eGF) (rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) u všech osob v kanadské provincii Alberta, které zemřely v letech 2002–2009. Za použití mnohorozměrné logistické regresní analýzy byly analyzovány rozdíly v příčinách úmrtí v závis-

losti na závažnosti CKD, a to jak bez ohledu na věk a pohlaví, tak u populace s korekcí na tyto parametry. Příčiny úmrtí byly klasifikovány jako kardiovaskulární, infekční, onkologické, jiné či neznámé. U souboru 81 064 úmrtí byly nejčastější příčinou nádory (31,9 %), následované kardiovaskulárními onemocněními (30,2 %). U osob s eGF ≥ 60 ml/min/1,73 m² bez průvodní proteinurie bylo nejčastější příčinou úmrtí nádorové onemocnění (38,1 %), zatímco u pacientů s eGF < 60 ml/min/1,73 m² převažovaly kardiovaskulární příčiny. Podíl nemocných zemřelých na kardiovaskulární onemocnění – bez korekce na věk a pohlaví – stoupal (20,7 %, 36,8 %, 41,2 % a 43,7 %) nepřímě úměrně tomu, jak klesala GF (eGF ≥ 60 ml/min/1,73 m², resp. 45–59,9, 30–44,9 a 15–29,9 ml/min/1,73 m²). Tento vztah byl patrný jak u nemocných se srdečním selháním a s onemocněními chlopní, tak u úmrtí z infekčních a jiných příčin; naopak podíl nádorů měl se snižováním eGF tendenci k poklesu.

Další práci publikovali v témže čísle časopisu *Journal of American Society of Nephrology* Navaneethan a spol. z Clevelandu (Navaneethan et al., 2015), kteří se zaměřili na analýzu příčin úmrtí nedialyzovaných nemocných s CKD v americkém státě Ohio. Ve zdravotnickém registru Ohia byly v období od ledna 2005 do září 2009 zaznamenány údaje o 33 478 osobách bělošské

a 5 042 černošské populace, u kterých byly vždy k dispozici dvě měření eGF < 60 ml/min/1,73 m². Příčiny úmrtí byly klasifikovány následovně: kardiovaskulární onemocnění, malignity, jiná onemocnění (než kardiovaskulární onemocnění a malignity) a jiné příčiny. Během doby sledování s mediánem 2,3 roku zemřelo 661 nemocných s CKD z celkového počtu 38 520 sledovaných osob (17 %). Hlavními příčinami úmrtí byly kardiovaskulární onemocnění (34,7 %) a malignity (31,8 %), přitom malignity se vyskytovaly častěji v časných stadiích CKD. Po korekci na proměnné bylo prokázáno, že pokles eGF o každých 5 ml/min/1,73 m² zvyšoval riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění (poměr rizik [hazard ratio, HR] 1,1; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,08–1,12) a riziko úmrtí na jiná onemocnění než kardiovaskulární/malignity (HR 1,12; 95% IS 1,09–1,14), avšak nezvyšoval riziko úmrtí na malignity. Celková mortalita i jednotlivé kategorie mortality dobře korelovaly s mírou proteinurie. U zemřelých z černošské populace bylo s výjimkou vyšší mortality z kardiovaskulárních příčin relativní riziko úmrtí obdobné jako u bělošské populace.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Již delší dobu je dobře známo, že přítomnost CKD je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou (Coresh et al., 2005). U populace s CKD jako celku lze prokázat vyšší mortalitu oproti osobám bez CKD, a to jak bez korekce, tak i po korekci na vybrané parametry (pohlaví, věk, komorbidita aj.). Tento rozdíl je ještě výraznější u nemocných s chronickým selháním ledvin. U chronicky dialyzovaných pacientů v USA je celková mortalita 6,3–8,2násobně vyšší než u obecné populace. U pacientů, kteří prodělali transplantaci, se míra přežití blíží úrovni přežití u obecné populace, nicméně mortalita je 1,1–1,5násobně vyšší (mortalita v důsledku terminálního selhání ledvin podle United States Renal Data System, 2012). Objasnění příčin úmrtí nemocných s CKD je nepochybně důležitým předpokladem pro možnost uplatnění včasných preventivních a intervenčních opatření. V tomto směru lze hodnotit obě studie jako přínosné. V obou případech se jednalo o studie retrospektivní, které se však lišily v některých metodologických přístupech. Studie Thompsonové a spol. byla analýzou všech zemřelých za dané období, u nichž byl následně dohledán a vyhodnocen vztah k funkci ledvin, přesněji k CKD. Navaneethan a spol. naopak sestavili soubor z těch nemocných, kteří měli opakovaně dokumentovanou sníženou funkci ledvin, z nichž někteří ve sledovaném období zemřeli. Výsledky obou studií potvrdily některá dřívější pozorování (vysoká mortalita z kardiovaskulárních příčin vázaná na progresi CKD), avšak obrátily také pozornost na některá méně známá fakta vztahující se k příčinám úmrtí pacientů s CKD (Wong a Garg, 2015).

V souladu s některými dřívějšími pozorováními (Go et al., 2004) potvrdily obě studie vysokou mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Ve studii z Ohia byl prokázán převažující podíl mortality z kardiovaskulárních příčin a plynule se zvyšující riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin při poklesu GF (z 3% rizika úmrtí ve tříletém intervalu při eGF 60 ml/min/1,73 m² na 7,5% riziko při eGF 10 ml/min/1,73 m²). Podobně v kanadské studii dominovala v příčinách úmrtí kardiovaskulární onemocnění a jejich podíl stoupal s progresí CKD (33 % u pacientů s eGF 45–59,9 ml/min/1,73 m² a 40 % při hodnotě eGF 15–29,9 ml/min/1,73 m²). Navíc se podařilo prokázat, že s klesající eGF umírá více pacientů na srdeční selhání a vady chlopní než na ischemickou chorobu srdeční. Toto pozorování je jistě velmi kompatibilní s dobře známým jevem chronického převodnění a vysokého výskytu kalcifikací, včetně kalcifikací chlop-

ní, u pacientů s chronickou renální insuficiencí v pokročilejších stadiích a s chronickým selháním ledvin.

Kanadská studie poukázala na další významnou příčinu úmrtí pacientů s CKD, kterou představují infekce. Infekce byla příčinou úmrtí u 3 % pacientů s eGF 45–59,9 ml/min/1,73 m², avšak až u 5 % nemocných s eGF 15–29,9 ml/min/1,73 m². Zdroje infekce nebyly předmětem analýzy, nicméně z jiných zdrojů lze usuzovat, že významně se patrně uplatňují infekce spojené s diabetem (Navaneethan et al., 2015).

Ve studii z Ohia odpovídaly maligní nádory téměř za třetinu všech úmrtí, a byly tak druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů se sníženou funkcí ledvin. Riziko úmrtí na malignity představovalo 2,5 % v tříletém intervalu a tento podíl se neměnil napříč různými kategoriemi CKD. V kanadské studii byly maligní nádory v celém souboru zemřelých hlavní příčinou mortality, avšak s poklesem eGF se podíl této příčiny snižoval. Tento pozorovaný trend je v určitém rozporu s nedávnými publikacemi Lowrance a spol. a Wonga a spol. (Lowrance et al., 2014; Wong et al., 2009), ve kterých bylo pozorováno odstupňované riziko výskytu malignit při klesající eGF. Podobně Iff a spol. (Iff et al., 2014) prokázali u pacientů s CKD nejméně dvojnásobně zvýšený výskyt rizika úmrtí na karcinom. Hlavní metodologickou překážkou pro detailnější rozbor těchto výsledků je skutečnost, že nebylo možno jednoznačně určit, zda se malignita vyvinula u pacientů s preexistujícím CKD či naopak zda se CKD vyvinulo až po zahájení maligního procesu, nežádka i jako následek diagnostických a léčebných výkonů.

Celkově lze i přes některé uvedené metodologické výhrady zvýhodnit význam obou studií, spočívající především v tom, že kromě údajů o mortalitě z kardiovaskulárních příčin přinesly některá nová fakta ohledně dalších významných příčin úmrtí pacientů s CKD, jakými jsou infekce a nádory. Tyto poznatky mohou napomoci k přijetí takových postupů, které by vedly k poklesu úmrtí ze specifických příčin u populace pacientů s CKD.

Literatura

- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180–188.
- ESRD mortality – United States Renal Data System, 2012. www.usrds.org.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
- Iff S, Craig JC, Turner R, et al. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* 2014;63:23–30.
- Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327–2334.
- McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e004100.
- Wong G, Hayden A, Chapman JR, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1341–1350.
- Wong G, Garg AX. Not all deaths in CKD are from a broken heart. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2307–2308.

Placentární růstový faktor a kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Matsui M, Uemura S, Takeda Y, et al.; NARA-CKD Investigators. Placental growth factor as a predictor of cardiovascular events in patients with CKD from the NARA-CKD Study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2871–2881.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) se stává stále významnějším zdravotním problémem populace. Hlavní příčinou úmrtí pacientů s CKD jsou kardiovaskulární onemocnění, která se u těchto nemocných vyskytují mnohem častěji než v běžné

populaci. Přestože výzkumu kardiorenálních souvislostí a možností jejich ovlivnění je věnováno čím dál větší úsilí, modifikace pouze tradičních rizikových faktorů se jeví jako nedostatečná a je třeba se zaměřit na netradiční rizikové faktory a biomarkery. Jedním z nich je placentární růstový faktor (PIGF), který se spolupodílí na progresi aterosklerózy. Jde o cytokin s podobnou strukturou, jakou má vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Stimuluje angiogenezi, aktivuje monocytů a makrofágy a přispívá ke zvýšenému riziku ruptury aterosklerotických plátů. Naopak inhibice PIGF výskyt aterosklerotických plátů snižuje. Bylo prokázáno, že PIGF je prediktorem celkové a kardiiovaskulární mortality u žen v běžné populaci a u pacientů s diabetes mellitus a akutním koronárním syndromem. Naopak jiné studie nezjistily nezávislý vztah PIGF k mortalitě u nemocných se srdečním selháním a s podezřením na infarkt myokardu. Cílem práce proto bylo otestovat ve studii NARA-CKD (Novel Assessment of Risk Management for Atherosclerotic Disease in Chronic Kidney Disease), zda je PIGF použitelným prediktorem celkové a kardiiovaskulární mortality u nemocných s CKD.

NARA-CKD je multicentrická prospektivní kohortová studie, do které byli zařazeni nemocní, kteří podstoupili v letech 2004–2011 renální biopsii nebo koronární angiografii na univerzitní klinice v japonském městě Nara a ve čtyřech spolupracujících nemocnicích. Z celkového počtu 4 273 nemocných, kteří přicházeli v úvahu, bylo pro studii vybráno 1 351 pacientů (mezi vylučovací kritéria patřily především nedávná akutní kardiiovaskulární příhoda, akutní poškození ledvin a malignita, následně ztráta ze sledování či nedostatek materiálu pro analýzy). Faktory PIGF a VEGF byly stanoveny metodou ELISA s využitím komerčně dostupných kitů. Pro určení renální funkce byly použity rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Byly přesně definovány jednotlivé klinické charakteristiky (hypertenze, dyslipidémie apod.) a sledované ukazatele (kardiiovaskulární příčina úmrtí). Všichni účastníci studie byli po zařazení do studie sledováni po dobu alespoň jednoho roku. Statistická analýza zahrnovala χ^2 test pro porovnání kategorických dat a Kruskalův-Wallisův test pro porovnání spojitých proměnných mezi jednotlivými kvartily PIGF. Pro určení nezávislého vztahu s PIGF byla použita jednorozměrová a mnohorozměrová lineární regresní analýza. Vztah PIGF k mortalitě byl hodnocen pomocí Kaplanovy-Meierovy analýzy s log-rank testem a pomocí Coxovy regresní analýzy bez adjustace a po zohlednění potenciálních zkreslujících faktorů. Pro určení průkaznosti výsledků bylo provedeno také několik analýz citlivosti, např. s využitím rovnic CKD-EPI a MDRD pro posouzení funkce ledvin, přičemž byli vyloučeni nemocní starší 80 let a byly zahrnuty další laboratorní parametry apod. Za statisticky významné byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$.

Zkoumaný soubor tvořilo 1 351 nemocných s mediánem věku 65 let, 61 % tvořili muži. Medián sérových koncentrací PIGF byl 14,5 pg/ml (mezikvartilové rozmezí 10,1–19,6 pg/ml). Vysoké koncentrace PIGF byly nezávisle spojeny se stadiem CKD, s vysokými hodnotami C-reaktivního proteinu, s nízkou sérovou koncentrací albuminu a HDL a s užíváním antiagregancií. V průběhu sledování (medián 3,3 roku) 199 účastníků zemřelo a u 383 účastníků se vyskytla kardiiovaskulární příhoda, definovaná jako nové aterosklerotické postižení nebo srdeční selhání vyžadující hospitalizaci. Koncentrace PIGF byly u jedinců, kteří zemřeli, významně vyšší než u těch, kteří přežili – 19,1 pg/ml (14,6–24,6 pg/ml) oproti 13,8 pg/ml (9,6–18,9 pg/ml) ($p < 0,001$). Podobně byly koncentrace PIGF významně vyšší u těch nemocných, u nichž se vy-

skytla kardiiovaskulární příhoda – 20,0 pg/ml (15,8–24,6 pg/ml) oproti 12,8 pg/ml (9,1–16,6 pg/ml) ($p < 0,001$). Celková i kardiiovaskulární mortalita se zvyšovala v každém následujícím kvartilu PIGF (adjustovaná analýza), konkrétně poměry rizik (HR) (95% intervaly spolehlivosti) pro celkovou mortalitu a kardiiovaskulární riziko byly 1,59 (0,83–3,16) a 1,55 (0,92–2,66) pro 2. kvartil, 2,97 (1,67–5,59) a 3,39 (2,20–5,41) pro 3. kvartil a 3,87 (2,24–7,08) a 8,42 (5,54–13,3) pro 4. kvartil. Sledované ukazatele mortalita a výskyt kardiiovaskulárních příhod byly v průběhu studie zaznamenány u 76,4 % nemocných s PIGF v nejvyšším kvartilu ($\geq 19,6$ pg/ml) a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) v nejnižším tercilu (< 30 ml/min/1,73 m²), naopak u nemocných s PIGF v nejnižším kvartilu a eGF v nejvyšším tercilu se udály jen v 5,1 % případů. Analýza citlivosti, např. výměna eGF za MDRD či vyloučení některých podskupin, přinesla podobné výsledky. Na rozdíl od PIGF VEGF nekoreloval s renální funkcí, byl rizikovým faktorem v primární analýze, ale jeho úloha byla oslabena po adjustaci na další faktory. Při současném hodnocení vlivu PIGF a natriuretického peptidu typu B (BNP) na celkovou mortalitu nedošlo ke zlepšení statistických výsledků proti samotnému BNP, při hodnocení kardiiovaskulárního rizika byly ale výsledky významně zlepšeny.

Předložená studie tak ukazuje, že vyšší sérové koncentrace PIGF jsou spojeny jak s celkovou mortalitou, tak s kardiiovaskulárními příhodami, nezávisle na demografických parametrech, tradičních rizikových faktorech, medikací a běžných laboratorních parametrech.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Faktor PIGF patří do rodiny VEGF a vykazuje značnou homologii s VEGF. Podobně jako VEGF se váže na receptor VEGF-R1, ale neváže se na VEGF-R2. Faktor PIGF existuje ve čtyřech variantách s různou asociací s buněčnými membránami a afinitou k receptorům; byl poprvé identifikován v placentě. Bylo ale zjištěno, že je exprimován i mimo těhotenství, např. v srdci, plicích, štítné žláze či kosterních svalech. Zvýšení koncentrace PIGF bylo popsáno i v případě karcinomu, aterosklerózy, hojení ran či zlomenin kostí.

Fyziologicky je tedy PIGF nejvíce exprimován buňkami trofoblastu v průběhu těhotenství a má význam v angiogenezi a lymfangiogenezi, především v průběhu embryogeneze. Angiogeneze je klíčovým mechanismem pro tvorbu placenty, a je tedy nutná pro vývoj zdravé placenty a plodu. V průběhu fyziologického těhotenství se koncentrace PIGF postupně až do konce druhého trimestru zvyšuje a následně klesá směrem k porodu. Snížené koncentrace PIGF v mateřském séru v průběhu těhotenství jsou významným prediktorem preeklampsie a dalších komplikací souvisejících s placentární dysfunkcí. Úloha PIGF ale není zcela jednoznačná. I když se hovoří o angiogenetickém faktoru, za určitých patofyziologických podmínek může mít zřejmě i antiangiogenetické vlastnosti.

V literatuře je již několik let zdůrazňována role PIGF v patogenezi aterosklerózy a jako rizikového faktoru kardiiovaskulárních onemocnění. Faktor PIGF stimuluje růst buněk hladkého svalstva, působí jako chemoatraktant pro monocytů/makrofágy, zvyšuje jejich produkci cytokinů a působí patologickou angiogenezi.

Sérová koncentrace PIGF je zvýšena u nemocných s CKD včetně nemocných s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou ve srovnání se zdravými jedinci. Faktor PIGF je detekovatelný také v moči nemocných s CKD a jeho močové koncentrace koreluje se sérovými koncentracemi. Vyšší hodnoty byly nalezeny u nemocných s kardiiovaskulárním onemocněním v anamnéze (Zakiyanov et al.,

2011). Navíc PIGF nezávisle koreluje s indexem hmotnosti levé komory, což ukazuje na možnou souvislost PIGF s rozvojem srdeční hypertrofie (Peiskerová et al., 2013). Podobně myši nadměrně exprimující (transgenní) PIGF vykazovaly zvýšenou srdeční hypertrofickou odpověď. Faktor PIGF je ale zřejmě pro adaptaci myokardu na tlakovou zátěž nezbytný, protože myši bez PIGF uhybnuly časně po tlakové zátěži na srdeční selhání.

Japonští autoři komentované práce v další studii samostatně hodnotili význam PIGF pouze u nemocných s terminálním selháním ledvin léčených dialýzou (205 nemocných sledovaných po dobu 20 měsíců) a zjistili, že i v této skupině je PIGF nezávisle spojen s celkovou mortalitou i kardiovaskulárními příhodami (Matsui et al., 2015). Na druhé straně v naší studii zahrnující 261 hemodialyzovaných nemocných sledovaných po dobu pěti let, v níž byl hodnocen prognostický význam řady biomarkerů se zaměřením na PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A, protein A asociovaný s těhotenstvím) a s ním související molekuly (PIGF jako další těhotenský protein, IGFBP-4 – vazebný protein pro inzulinu podobný růstový faktor 4, IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor 1 – jako parametry spojené s působením PAPP-A, další metaloproteinázy a kardiomarkery), byl PIGF horším prediktorem než PAPP-A ($p = 0,08$ v neadjustované analýze pro celkovou mortalitu, $p = 0,1$ pro kardiovaskulární mortalitu). V komentované studii ani v dalších studiích nebyly tyto parametry PIGF a PAPP-A hodnoceny současně, což znemožňuje další nezávislé posouzení jejich priorit, každopádně ale ukazuje na význam těhotenských proteinů u netěhotných, konkrétně u nemocných s kardiovaskulárními komplikacemi.

V experimentu byl prokázán úbytek aterosklerotických plátů po inhibici PIGF genetickým přístupem a při využití anti-PIGF protilátek (TB-403). Byla již také testována jejich bezpečnost a snášenlivost. Dále je ale třeba uskutečnit intervenční studie, které by prokázaly, zda má snížení koncentrace PIGF u nemocných s CKD kardioprotektivní účinky.

Literatura

- 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.
- Matsui M, Samejima K, Takeda Y, et al. Prognostic impact of placental growth factor on mortality and cardiovascular events in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2015;42:117–125.
- 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.
- Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesář V. Placental growth factor in patients with decreased renal function. *Ren Fail* 2011;33:291–297.

Furosemidový test funkční renální rezervy v predikci vývoje akutního poškození ledvin

Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2023–2031.

Stratifikace rizika a predikce vývoje akutních stavů je nezastupitelnou součástí správné klinické praxe. Například u synkopy umožňuje posoudit nutnost hospitalizace či monitorace, u akutní plicní embolie určuje strategii léčby, podobná je situace u akutních koronárních syndromů bez zvýšení úseku ST. Analogicky jsme v posledních letech svědky explozivního hledání „renálního troponinu“, tedy biomarkeru s vysokou senzitivitou a specifitou pro včasnou identifikaci akutního poškození ledvin (AKI). Diskutuje se rovněž o konceptu „renální anginy“, tj. o schopnosti včas rozpoznat subklinické formy AKI (Chawla et al., 2015).

Další velmi žádanou oblastí intenzivního výzkumu je snaha rozpoznat pacienty s AKI, u kterých dojde k další progresi závažnosti AKI a u nichž bude nutná náhrada funkce ledvin. Autoři komentované studie zkoumali výpovědní hodnotu dvou přístupů v predikci progresu časného AKI: furosemidový zátěžový test a panel nových biomarkerů. Furosemidový zátěžový test, jehož validitu autoři nedávno ověřovali (Chawla et al., 2013), spočívá ve sledování dvouhodinové diurézy po podání standardizované dávky furosemidu u pacientů s euolemii (1 mg furosemidu na 1 kg pacientům dosud neléčeným tímto léčivem; 1,5 mg/kg pacientům již léčeným furosemidem). Dvouhodinová diuretická odpověď menší než 200 ml (100 ml/h) byla v původní práci autorů stanovena jako ideální hraniční hodnota pro rozpoznání pacientů, u kterých dojde k progresi AKI do stadia 3 podle Acute Kidney Injury Network (AKIN) (senzitivita 87,1 %; specifita 84,1 %). V komentované práci byla prediktivní hodnota výsledku furosemidového funkčního testu porovnána s prediktivní hodnotou následujících biomarkerů: frakční exkrece sodíku, plazmatické a močové koncentrace neutrofilního lipokalinu asociovaného s gelatinázou (NGAL), poměr albumin/kreatinin v moči, močové koncentrace IL-18, molekula poškození ledvin 1 (KIM-1), tkáňový inhibitor metaloproteináz 2 (TIMP-2), protein 7 vážající inzulinu podobný růstový faktor (IGFBP-7) a uromodulin. Prediktivním sledovaným parametrem byla progresie AKI do vyšších stadií, potřeba náhrady funkce ledvin a hospitalizační mortalita. Do studie bylo zařazeno 77 pacientů splňujících kritéria časného AKI (stadium 1 nebo 2 podle AKIN). Do studie nebyli zařazeni nemocní s výchozí hodnotou odhadované glomerulární filtrace (eGF) nižší než 30 ml/min, s transplantovanou ledvinou, obstrukční uropatologií a pacienti s předchozí epizodou AKI v rámci jedné hospitalizace. Ze sledovaných pacientů byla u 32 % zaznamenána progresie do AKI stadia 3, 14 % nemocných vyžadovalo náhradu funkce ledvin a 21 % pacientů zemřelo. Dvouhodinová diuretická odpověď na furosemidový test s plochou pod křivkou (AUC) $0,87 \pm 0,09$ ($p < 0,0001$) predikovala progresi AKI významně lépe než jakýkoli z individuálně testovaných biomarkerů ($p < 0,05$). Furosemidový zátěžový test byl také jako jediný schopen předpovídat nutnost náhrady funkce ledvin (AUC $0,86 \pm 0,08$; $p < 0,001$). Žádná kombinace furosemidového testu s individuálním biomarkerem nezvýšila přesnost stratifikace rizika. Pokud byl test hodnocen pouze u skupiny pacientů se zvýšenými hodnotami analyzovaných biomarkerů, výpovědní hodnota furosemidového testu se ještě zvýšila (AUC 0,9). Autoři článku uzavírají, že furosemidový test je u stabilizovaných pacientů s časným AKI slibným nástrojem k posouzení funkční rezervy ledvin a k vyhodnocení rizika progresie AKI a celkové prognózy. Tento jednoduchý funkční test předčil panel všech moderních i tradičních biochemických biomarkerů ve všech sledovaných ukazatelích.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Použití bolusu furosemidu k prognostické stratifikaci představuje zajímavou, nikoli však zcela novou myšlenku. Silná souvislost mezi diuretickou odpovědí na bolusové podání furosemidu a přežitím byla prokázána původně u pacientů hospitalizovaných z důvodu akutní dekompenzace chronického srdečního selhání (Testani et al., 2014). Na rozdíl od nových biochemických biomarkerů, které odrážejí především strukturální poškození jednotlivých částí nefronu, představuje bolusové podání furosemidu jakýsi zátěžový test renální, zejména tubulární integrity a rezervy. Tubulární z následujícího důvodu: Furosemid je znám silnou vazbou na albumin, a glomerulární fil-

trace tak představuje zcela zanedbatelný způsob dopravy kličkového diuretika k tubulárním buňkám. Naopak furosemid bude působit, pokud zůstávají neovlivněny následující fyziologické funkce: a) renální perfuze, především peritubulární mikrocirkulace, b) aktivní sekrece furosemidu transportním systémem proximálních tubulárních buněk, c) vlastní blokáda transportu Na^+ ve vzestupné části Henleovy kličky (inhibice kotransportéru Na-K-Cl) a absence intraluminální tubulární obstrukce. Jinými slovy, zvýšení diurézy po podání furosemidu vyžaduje funkčnost peritubulární mikrocirkulace a dvou segmentů nefronu. Vztah diuretické odpovědi ke glomerulární filtraci je komplikovanější. I velmi nízké hodnoty glomerulární filtrace nevylučují zachovanou diuretickou odpověď, a naopak ani normální glomerulární filtrace nevylučuje možnost špatné reakce na diuretikum. Ta je vždy výsledkem interakcí řady fyziologických dějů, zahrnujících systémovou hemodynamiku (srdeční výdej, cévní rezistenci, centrální a renální žilní tlak), stav volémie, výše uvedené intrarenální funkce a neurohormonální aktivitu. Identifikace přesného mechanismu rezistence k diuretikům je tak v klinické praxi obtížná.

Navzdory zmíněným nedostatům komentovaná práce dobře ukazuje, že výsledek klinicky jednoduše proveditelného testu může mít lepší prediktivní hodnotu s ohledem na odhad progresu AKI a predikci potřeby náhrady funkce ledvin než nové a drahé biochemické ukazatele renálního poškození. Hlavní limitací uvedené pilotní studie je malý počet pacientů. Nejasnou otázkou zůstává, jak se do spolehlivosti furosemidového testu promítají různé chronické komorbidity (chronické onemocnění ledvin [CKD], cirhóza, chronické srdeční selhání, diabetes mellitus) a různé etiologie AKI (seps, kardiorenální syndrom, hepatorenální syndrom, nefrotoxické AKI, pooperační AKI).

Komentář zasluhuje i skutečnost, že žádný z nových biomarkerů nebyl v předložené studii lepší v predikci vývoje AKI než jednoduchý diuretický test. Malý počet pacientů jistě neumožňuje činit žádné závazné závěry týkající se užitečnosti. Přesto výsledky studie vybízejí k řadě úvah s klinickou relevancí. Smyslem časného rozpoznání pacienta s rizikem rozvoje AKI je rychlejší uplatnění preventivních opatření. Přinejmenším na jednotkách intenzivní péče (JIP) je však každý pacient ohrožen vysokým rizikem, co se týče rozvoje AKI (u 40–50 % pacientů na JIP se rozvine AKI nějakého stupně). Znalost výsledku vyšetření biomarkeru rizika AKI tudíž nepřinese (přinejmenším u této populace pacientů) významnou přidanou hodnotu, protože preventivní opatření je nutné uplatňovat plošně u každého kriticky nemocného pacienta (optimalizace hemodynamiky, volémie, vyloučení nefrotoxických inzultů). Podobně limitována je případná časnější diagnostika AKI (tj. před vzestupem koncentrace kreatininu), která předpokládá časnější uplatnění léčebných intervencí. Vzhledem k uniformnímu balíčku podpůrné léčby a s ohledem na absenci kauzální terapie většiny forem AKI nelze v současnosti očekávat zlepšení prognózy časnější biochemickou diagnostikou AKI. Včasné rozpoznání pacientů, kteří se v dalším průběhu nevyhnou náhradě funkce ledvin, je další bezesporu správnou motivací k hledání nových biomarkerů. Bohužel nedostatek přesvědčivých argumentů k časnějšímu napojení pacienta na některou z forem náhrady funkce ledvin nepovede ke změně stávající klinické praxe i při znalosti biochemického prediktoru potřeby náhrady funkce ledvin.

V neposlední řadě je nutno uvést, že studie s novými biomarkery se značně liší v jejich cut-off hodnotách, což s sebou nese riziko falešně negativních i falešně pozitivních výsledků a značného interindividuálního překryvu. Některé biomarkery (např. NGAL) navíc nejsou specifické pro poškození ledvin a více odrážejí obecnou

závažnost akutního stavu (např. sepsy) či chronické komorbidity (např. CKD). V souhrnu lze tedy uzavřít, že žádný z nových biochemických biomarkerů zatím nepřináší do klinické praxe jednoznačnou nadhodnotu. Důvodem není selhání biomarkerů jako takových, ale především omezené možnosti prevence a kauzální léčby AKI, zejména u kriticky nemocných pacientů. Podobné úvahy lze přenést i na klinickou využitelnost popsání furosemidového záťažového testu. Poznatky z oblasti biomarkerů nás však posouvají v pochopení mechanismů AKI a mohou významně ovlivnit uspořádání studií a zařazování pacientů do budoucích klinických studií, stejně jako interpretaci získaných výsledků. Akutní poškození ledvin je klinický syndrom s mnoha zcela odlišnými a často se kombinujícími příčinami. Může se manifestovat poškozením pouze funkčním (pokles glomerulární filtrace bez morfologických změn), strukturálním s normální funkcí nebo kombinací obou složek. Z těchto důvodů je zřejmě nezbytné opustit iluzi nalezení uniformního „renálního troponinu“. Základním, byť nedokonalým standardem v diagnostice AKI tak v současné době nadále zůstávají stanovení sérové koncentrace kreatininu a diurézy, tradiční biochemická analýza moči a posouzení klinického kontextu.

Literatura

- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R207.
- Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care* 2015;19:93.
- Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:261–270.

Empagliflozin snižuje kardiovaskulární mortalitu i u pacientů s diabetem 2. typu s chronickým onemocněním ledvin

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1504720, publikováno online 17. 9. 2015.

Kardiovaskulární riziko je u pacientů s diabetem 2. typu (zejména pokud je současně přítomno chronické onemocnění ledvin) významně zvýšené a pacienti s diabetem a kardiovaskulárním onemocněním mají zvýšenou mortalitu. Příznivý vliv léčiv zlepšujících metabolickou kompenzaci diabetu na kardiovaskulární prognózu nebyl v krátkodobých studiích přesvědčivě prokázán, i když mírné snížení kardiovaskulárního rizika nelze při dlouhodobém sledování vyloučit („legacy effect“ – tzv. metabolická paměť; Holman et al., 2008). Intenzivní kompenzace diabetu může ale také zvyšovat riziko hypoglykemií s eventuálními nežádoucími kardiovaskulárními účinky.

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 v proximálních tubulech ledvin (sodium glucose-linked transporter 2, SGLT-2) snižují zpětnou reabsorpci glukózy, zvyšují glykosurii, a tím snižují u pacientů s diabetem 2. typu zvýšenou glykémii a koncentraci glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), a to i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2–3a (Haring et al., 2013). Empagliflozin navíc snižuje krevní tlak, aniž by současně zvyšoval srdeční frekvenci (Tikkanen et al., 2015), a příznivě ovlivňuje arteriální elasticitu, vaskulární rezistenci, viscerální adipozitu, urikémii a albuminurii (Barnett et al., 2014). Empagliflozin zvyšuje sérové koncentrace LDL i HDL cholesterolu a jeho nej-

častějším nežádoucím účinkem jsou infekce močových cest a pohlavního systému.

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME byl sledován účinek empagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ve srovnání s běžnou léčbou u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti (starší 18 let) s diabetem 2. typu, indexem tělesné hmotnosti (BMI) 45 a odhadovanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration, eGF) > 30 ml/min/1,73 m² (dle MDRD – Modification of Diet in Renal Disease). Všichni pacienti již měli kardiovaskulární onemocnění a koncentraci HbA_{1c} 7–9 % (dle DCCT – Diabetes Control and Complications Trial). Po dvoutýdenní úvodní („run-in“) fázi s placebem, během které již nebylo možno měnit antidiabetickou léčbu, byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k užívání empagliflozinu v dávce 10 mg nebo 25 mg nebo placebo jednou denně. Při randomizaci byli pacienti stratifikováni podle hodnot HbA_{1c}, BMI, eGF (30–59 ml/min/1,73 m², 60–89 ml/min/1,73 m² a > 90 ml/min/1,73 m²) a podle zeměpisné oblasti, z níž pocházeli. Antidiabetická léčba se v následujících 12 týdnech neměla měnit, byla ale povolena její intenzifikace, pokud hodnota glykémie nalačno přesáhla 13,3 mmol/l. Po 12. týdnu bylo povoleno modifikovat antidiabetickou léčbu podle místních zvyklostí s cílem dosáhnout co nejlepší kontroly glykémie. Řešitelům studie byla rovněž doporučena optimální léčba k odstranění dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (včetně hypertenze a dyslipidémie).

Primárním kombinovaným sledovaným parametrem byly úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Hlavním sekundárním kombinovaným sledovaným parametrem byla kromě úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Studie pokračovala, dokud se nevyskytlo 691 (ověřených) kardiovaskulárních příhod.

Do studie bylo v období od září 2010 do dubna 2013 randomizováno 7 028 pacientů (z nichž 7 020 bylo zařazeno do primární analýzy studie). Studii dokončilo 97 % pacientů, ale 25,4 % nemocných předčasně přestalo užívat hodnocenou medikaci. Průměrná doba léčby ve studii byla 2,6 roku a průměrná doba sledování 3,1 roku.

Mezi sledovanými skupinami nebyly v době randomizace významné rozdíly. Průměrný věk pacientů byl 63 let, 72 % z nich byli muži, 72 % účastníků bylo bělošské rasy a 21 % mongoloidní rasy, průměrná hodnota BMI byla 30, 75 % nemocných trpělo ischemickou chorobou srdeční, 46 % mělo v anamnéze infarkt myokardu, 24 % prodělalo aortokoronární bypass, 22 % mělo v anamnéze cévní mozkovou příhodu a 10 % pacientů mělo srdeční selhání. Průměrná hodnota HbA_{1c} činila 8,1 %, 74 % pacientů bylo léčeno metforminem, 42 % přípravky se sulfonylureou, 11 % gliptiny a 48 % inzulinem. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (tzv. sartany) užívalo 80 % pacientů, beta-blokátory 64 %, diuretika 43 %, statiny 76 %, kyselinu acetylsalicylovou 83 % a clopidogrel 11 % nemocných.

Průměrná hodnota eGF byla 74 ml/min/1,73 m²; hodnota eGF > 90 ml/min/1,73 m² byla u 21 % pacientů, 60–90 ml/min/1,73 m² u 53 % a 30–59 ml/min/1,73 m² u 26 %; normoalbuminurii mělo 59 %, mikroalbuminurii 29 % a proteinurii 11 % jedinců.

Primární kombinovaný sledovaný parametr se vyskytl u 10,5 % pacientů užívajících empagliflozin a u 12,1 % pacientů v placebové větvi (relativní riziko [RR] = 0,86; p = 0,04). Rozdíl v hlavním sekundárním kombinovaném sledovaném parametru (12,8 % vs. 14,3 %; RR = 0,89; p = 0,08) nebyl statisticky významný.

Podávání empagliflozinu ve srovnání s placebem významně (o 38 %) snížilo kardiovaskulární mortalitu (RR = 0,62; p < 0,001), celkovou mortalitu (RR = 0,68; p < 0,001) a počet hospitalizací pro srdeční selhání (RR = 0,65; p = 0,002). U pacientů léčených empagliflozinem a u jedinců užívajících placebo nebyl rozdíl ve výskytu infarktu myokardu (4,8 % vs. 5,4 %) a cévních mozkových příhod (3,5 % vs. 3,0 %). Pokles rizika byl u osob užívajících empagliflozin v dávce 10 mg i 25 mg prakticky identický. Například pro primární kombinovaný sledovaný parametr bylo relativní riziko pro užívání empagliflozinu v dávce 10 mg 0,85 (p = 0,07) a pro užívání téhož léčiva v dávce 25 mg 0,86 (p = 0,09) vzhledem k menšímu počtu pacientů než při analýze sloučených údajů, při níž byly obě skupiny léčené empagliflozinem hodnoceny společně, ale pokles nedosáhl statistické významnosti.

V průběhu sledování měli pacienti léčení empagliflozinem v dávce 10 mg i 25 mg ve srovnání s jedinci užívajícími placebo lepší kontrolu glykémie (hodnota HbA_{1c} byla o 0,2–0,5 % nižší); tento rozdíl se během sledování mírně snižoval. Pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s jedinci užívajícími placebo mírně nižší hodnoty tělesné hmotnosti, obvodu pasu, urikémie a systolického i diastolického krevního tlaku bez zvýšení srdeční frekvence a mírný vzestup koncentrace LDL i HDL cholesterolu. Více pacientů v placebové větvi mělo v průběhu studie akcentovanou antidiabetickou i antihypertenzní medikaci; v léčbě statiny nebyly mezi oběma skupinami významné rozdíly.

Ve výskytu nežádoucích účinků (včetně hypoglykemií, diabetické ketoacidózy, tromboembolických příhod, zlomenin a močových infekcí) nebyly mezi pacienty léčenými empagliflozinem a jedinci užívajícími placebo významné rozdíly, jen genitální infekce se vyskytly častěji ve sloučené skupině nemocných léčených empagliflozinem. Pacienti léčení empagliflozinem měli mírně, ale statisticky významně vyšší hodnotu hematokritu (asi o 4 %).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

U pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem (v sekundární prevenci) snížilo tedy podávání empagliflozinu o 14 % výskyt primárního kombinovaného kardiovaskulárního parametru zahrnujícího kardiovaskulární mortalitu i morbiditu, ale ještě významněji – o 38 % – snížilo kardiovaskulární mortalitu, o 32 % celkovou mortalitu a o 35 % počet hospitalizací pro srdeční selhání. Účinek nižší a vyšší dávky empagliflozinu (10 mg a 25 mg) na kardiovaskulární systém byl srovnatelný, a dávku empagliflozinu bude tedy třeba v klinické praxi volit podle glykémie a hodnoty HbA_{1c} (metabolické účinky empagliflozinu jsou při vyšší dávce léčiva vyšší).

Výsledný účinek je velmi cenný nejen vzhledem k tomu, že ho bylo dosaženo u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale i proto, že pacienti užívali léčbu, která zajistila dobrou kontrolu i jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidémie, rizika trombózy). K zabránění jednomu úmrtí bylo třeba ve sledované populaci léčit empagliflozinem 39 pacientů po dobu tří let.

Přestože byli řešitelé stimulováni k optimální kontrole glykémie, výsledek nebyl zcela uspokojivý (koncentrace HbA_{1c} na konci sledování dosahovala u pacientů léčených empagliflozinem 7,9 % a u je-

dinců užívajících placebo 8,1 %). Nežádoucí účinky se při léčbě empagliflozinem nevyskytovaly významně častěji než v placebové větvi, s výjimkou genitálních infekcí (6,4 % u pacientů léčených empagliflozinem vs. 2,8 % u jedinců užívajících placebo), které by ale neměly znamenat zásadní omezení pro jeho používání.

Pro nefrologii je důležité, že sledovaná populace pacientů s diabetem 2. typu zahrnovala i nemocné s mikroalbuminurií a proteinurií a/nebo se sníženou renální funkcí (včetně pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3a–3b). Přínos empagliflozinu byl nesporný a nelišil se významně mezi skupinami pacientů s různou úrovní albuminurie a s různou hodnotou eGF.

Mechanismus kardioprotektivního účinku empagliflozinu není zcela jasný a je zřejmě multifaktoriální – ovlivnění arteriální elasticity, přímý účinek na srdeční funkci, spotřebu kyslíku v myokardu, pokles urikémie i albuminurie, lepší kontrola glykémie, hmotnosti, viscerální adipozity i krevního tlaku (Inzucchi et al., 2015).

Empagliflozin je jedním ze tří gliflozinů v současné době registrovaných v USA (spolu s dapagliflozinem a canagliflozinem) s nejvyšší selektivitou k SGLT-2 a s biologickým poločasem 10–19 hodin, umožňujícím podávání v jedné denní dávce. Kromě komentované studie EMPA-REG OUTCOME probíhá v současné době s glifloziny pět dalších randomizovaných kontrolovaných studií III. fáze s kardiovaskulárními nebo renálními sledovanými parametry: CANVAS, CANVAS-R a CREDENCE s canagliflozinem, DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem a Ertugliflozin CVOT s ertugliflozinem. Renální sledované parametry zahrnují studie CANVAS-R (albuminurie) a CREDENCE (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, terminální selhání ledvin). S glifloziny jsou tedy spojena velká očekávání ohledně možného zlepšení velmi špatné kardiovaskulární a renální prognózy pacientů s diabetem 2. typu.

Velká očekávání lze ilustrovat odhady dvacetileté prognózy pacientů léčených glifloziny na podkladě průběžných analýz studií s dapagliflozinem, kdy se předpokládá 18% snížení výskytu terminálního selhání ledvin (Dziuba et al., 2014).

Studie EMPA-REG OUTCOME vyniká ve srovnání s podobnými studiemi se saxagliptinem (SAVOR-TIMI 53, Scirica et al., 2013) a sitagliptinem (TECOS, Green et al., 2015), které neprokázaly žádný (ani pozitivní, ani negativní) vliv gliptinů na kardiovaskulární sledované parametry.

Výsledky komentované publikované studie EMPA-REG OUTCOME jsou velmi nadějně. Léčba empagliflozinem by mohla významně zlepšit prognózu pacientů s diabetem 2. typu, chronickým onemocněním ledvin a kardiovaskulárním onemocněním.

Literatura

- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.
- Dziuba J, Alperin P, Rackett J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment vs. standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:628–635.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of on-going outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.

Desetileté podávání agalsidázy beta u pacientů s Fabryho chorobou

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysosomální choroby ze strádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromosomu X (gen *GLA*), jde tedy o gonosomálně recesivní dědičnost. Mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysosomech buněk různých tkání a jejich poškození. Prevalence choroby se odhaduje na jeden případ na 40 000 nově narozených chlapců a na 20 000 nově narozených dívek. Ke strádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání.

V této práci se jednalo o pokračování klinické studie III. fáze a její prodloužení s agalsidázou beta (NCT00074971). Renální funkce, echokardiografické nálezy a ostatní významné nežádoucí klinické příhody (selhání ledvin, infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozková příhoda, úmrtí) byly hodnoceny při podávání agalsidázy beta během deseti let.

Studie se zúčastnilo 52 pacientů s Fabryho chorobou (50 mužů, 2 ženy) z osmi pracovišť čtyř zemí (USA, Velká Británie, Nizozemsko, Francie). Do studie byli zařazeni pacienti s Fabryho chorobou, jejíž diagnóza byla potvrzena nízkou sérovou koncentrací α -galaktosidázy A a nalezením mutace v genu *GLA*. Medián délky léčby byl deset let (7,3–10,3 roku). Data byla získána z původní 54měsíční studie a následně z registru Fabryho choroby (NCT00196742). Léčba agalsidázou beta (Fabrazyme, Genzyme) byla podávána klasicky intravenózně v infuzi každé dva týdny v dávce 1 mg/kg hmotnosti.

Renální funkce byly hodnoceny pomocí rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) a proteinurie s použitím poměru protein/kreatinin v moči (urine protein-to-creatinine ratio, UPCR). Při vstupu do studie byl u pacientů hodnocen počet glomerulů s fokální a globální sklerózou z renální biopsie. Pacienti pak byli rozděleni do dvou skupin: s mírným renálním postižením (UPCR \leq 0,5 g/g; $<$ 50 % sklerotických glomerulů) a se závažnějším renálním postižením (UPCR $>$ 0,5 g/g; \geq 50 % sklerotických glomerulů).

Hodnota odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration, eGF) poklesla u 32 pacientů s mírným renálním postižením průměrně o 1,89 ml/min/1,73 m² a u 20 pacientů se závažnějším renálním postižením o 6,82 ml/min/1,73 m². U pacientů s mírným renálním postižením se míra poklesu eGF lišila podle proteinurie; u pacientů s UPCR \leq 0,5 g/g byl pokles v průběhu terapie nejmenší (o 1,48 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s UPCR $>$ 0,5 g/g, u nichž eGF poklesla o 2,6 ml/min/1,73 m².

Z echokardiografických parametrů se sledovala tloušťka zadní stěny levé komory a tloušťka interventrikulárního septa. U pacientů užívajících enzymovou substituční léčbu (ERT) byly uvedené parametry stabilní, k významnému nárůstu obou parametrů došlo pouze u pacientů, u nichž byla ERT zahájena až po 40. roce věku.

Plazmatická koncentrace Gb3 se normalizovala během šesti měsíců a zůstala normální během celých deseti let ERT. U většiny pacientů se během tří měsíců vytvořily protilátky IgG proti agal-

sidáže beta, ale jejich titry s postupem let klesaly. Titr protilátek nekoreloval s reakcemi na infuzi ani s terapeutickou odpovědí.

Do ukončení studie 81 % pacientů neprodělalo žádnou významnou nežádoucí příhodu a 94 % pacientů žilo. Nejčastěji se vyskytly cévní mozkové příhody (u 9,6 % pacientů – u čtyř s mírným renálním postižením a u jednoho se závažnějším renálním postižením). U dvou pacientů se po 20. roce věku vyskytly opakované ischemické mozkové příhody. U čtyř pacientů se závažnějším renálním postižením došlo k selhání ledvin a dva pacienti zemřeli z kardiálních příčin. Kardiální a renální nežádoucí příhody byly častější u pacientů starších 40 let.

Před zahájením ERT se u řady pacientů vyskytly významné srdeční, renální a mozkové příhody již ve čtvrtém decenniu života, což vedlo k předčasnému úmrtí již okolo 50. roku věku. Největší přínos ERT byl zjištěn při jejím zahájení u mladých pacientů (v průměru ve věku 25 let) s proteinurií < 0,5 g/g kreatininu, což koreluje s méně než 50 % sklerotických glomerulů z renální biopsie. U pacientů se závažnějším renálním postižením (s průměrným věkem při zahájení ERT 38 let) s proteinurií vyšší než 0,5 g/g kreatininu již prakticky nedochází k ovlivnění progresu renální insuficience. I u těchto nemocných je však při podávání ERT nižší výskyt významných kardiovaskulárních příhod.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Komentovaná studie je nejdelším desetiletým sledováním enzymové terapie agalsidázou beta. Potvrdil se předpoklad, že zahájení ERT u mladších pacientů s nižší proteinurií a menším procentuálním podílem sklerotických glomerulů (v úvodu studie byly pacientům odebrány bioptické vzorky) vede k významnému zmírnění poklesu glomerulární filtrace (GF). Při zahájení ERT v mladším věku dochází i k příznivému ovlivnění kardiovaskulární prognózy. Jednoznačný vliv na výskyt cévních mozkových příhod u některých pacientů nebyl prokázán.

Fabryho choroba se projevuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (bolestmi, pálením dlaní a chodidel, gastrointestinálními příznaky, nejčastěji projevy dráždivého tračníku). Časté je snížené pocení (hypohidróza), u dětí se mohou objevit febrilie nejasné etiologie (občas i hypertermické krize). Později vznikají až u 80 % dospělých kožní léze, tzv. angiokeratomy. Ve druhém a třetím decenniu se přidává postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a také postižení ledvin, které vede k jejich terminálnímu selhání, obvykle ve čtvrtém decenniu (nejčastěji mezi 36. a 38. rokem). U neléčených pacientů s Fabryho chorobou poklesla GF v průměru o 7 ml/min/1,73 m². Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody, a to již okolo druhého decennia.

Enzymová substituční terapie se stala dostupnou teprve v průběhu posledních deseti let. Na trhu existují dva přípravky – agalsidáza beta a agalsidáza alfa. Rozdíly ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci a v doporučené dávce. Léčivo se podává v nitrožilní infuzi jedenkrát za 14 dní. Tolerance léku je zpravidla dobrá, ale mohou se vyskytnout nežádoucí účinky a alergické reakce. Léčivo dokáže vyčistit tkáň od Gb3 a zpomalit progresi onemocnění. Léčbou je možné zpomalit nebo zastavit zhoršování renálních funkcí, zpomalit progresi hypertrofie myokardu, zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zlepšit kvalitu života. Klinické studie prokazují také vliv na prognózu nemocných (pokles výskytu závažných kardiovaskulárních a renálních příhod).

Zmíněná studie navazovala na 20týdenní placebem kontrolovanou studii, která potvrdila bezpečnost a účinnost terapie agalsidázou

beta (Eng et al., 2001). Všechny 58 pacientů bylo následně léčeno agalsidázou beta po dobu 54 měsíců a u většiny nemocných došlo ke stabilizaci renálních parametrů. Po prvních šesti měsících podstoupili téměř všichni pacienti biopsii ledvin, srdce a kůže; v těchto vzorcích byla prokázána kompletní clearance buněk cévního endotelu od Gb3. Po 54 měsících ERT podstoupilo osm pacientů opět biopsii ledvin a srdce a buňky cévního endotelu neobsahovaly Gb3. Pouze podocyty jako pravděpodobně terminálně diferencované buňky vykazovaly jen částečnou clearance od Gb3 (Germain et al., 2007). U kratší studie s agalsidázou alfa (1–4,5 roku) byl popsán pokles eGF o 2,9 ml/min/1,73 m², tedy poloviční než u pacientů bez léčby (West et al., 2009).

Léčba pacientů s Fabryho chorobou je finančně velmi nákladná. V České republice je péče soustředěna do Centra pro Fabryho chorobu při II. interní klinice – klinice kardiologie a angiologie – 1. LF UK a VFN v Praze. Léčbu je možné zahájit jen se souhlasem příslušné zdravotní pojišťovny a vedení nemocnice po posouzení indikace k léčbě. Léčba je zahajována po zjištění symptomů nebo jasných laboratorních známek onemocnění.

Komentovaná studie je významná délkou podávání ERT, rozdělením pacientů do skupin podle výchozí závažnosti postižení ledvin a dostupnými histologickými nálezy, které potvrzují účinek léčby.

Literatura

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711–722.

Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–1557.

West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1132–1139.

Nedostatečné předávání informací mezi nemocničními lékaři a lékaři primární péče – případ onemocnění ledvin: průřezová studie

Sautenet B, Caille A, Giraudeau B, et al. Deficits in information transfer between hospital-based and primary-care physicians, the case of kidney disease: a cross-sectional study. *J Nephrol* 2015;28:563–570.

Úvod

Kontinuita návazné péče po propuštění z nemocnice vyžaduje komunikaci a informování lékaře primární péče. Neúplnost dokumentace při propuštění z nemocnice má významné důsledky pro návaznost péče, bezpečnost pacienta a účelné nakládání se zdroji. V nedávno provedené metaanalýze byla dostupnost propouštěcí zprávy z hospitalizace při první kontrole po propuštění nízká, pouhých 12–34 %, a tento deficit zřejmě ovlivnil přibližně ve 25 % případů kvalitu následné péče (Kripalani et al., 2007). Navíc závěrečné zprávy z hospitalizace často postrádaly důležité informace, jako například výsledky diagnostických testů (chyběly ve 33–63 % případů), popis průběhu hospitalizace a léčby (v 7–22 % případů), medikace při propuštění (v 2–40 % případů), seznam vyšetření, jež nebyla dosud popsána a dokončena (65 %), poučení pacienta nebo rodinného příslušníka (90–92 %) a doporučení dalšího postupu (2–43 %).

Sérová koncentrace kreatininu je rutinně vyšetřována k posouzení glomerulární filtrace (GF), což umožňuje snadné odhalení akutní i chronické renální dysfunkce. Četnost akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) v souboru 19 249 hospitali-

zací činila 22,7 % a mortalita u pacientů s AKI byla 10,8 % versus 1,5 % u pacientů bez AKI. V jiných studiích byla popsána souvislost AKI s rozvojem chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), terminálního selhání ledvin a úmrtím (Coca et al., 2012), ale i s výskytem kardiovaskulárních příhod a se zvýšeným rizikem rehospitalizace a úmrtí. Jak akutní, tak chronická renální dysfunkce je tedy spojena se závažnou morbiditou a mortalitou. Z tohoto důvodu by měli být lékaři primární péče informováni o poruše funkce ledvin svých pacientů v propouštěcí zprávě s případným doporučením předání pacienta do nefrologické péče. Pacienti jsou však k nefrologovi bohužel často odesíláni pozdě a nelze vyloučit, že k tomu může přispívat i chybějící informace o bytí přechodné renální dysfunkci. Považuje se za prokázané, že pozdní odeslání pacienta do nefrologické péče je spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí. Bylo to prokázáno metaanalýzou zahrnující téměř 13 000 pacientů (Chan et al., 2007). Naproti tomu včasné předání pacienta do péče nefrologa bylo podle posledního přehledového článku vycházejícího z 27 kohortových studií spojeno s významně kratší vstupní hospitalizací a s lepší mírou přežití po pěti letech (Smart a Titus, 2011). Včasné rozpoznání onemocnění ledvin je klíčové pro včasnou diagnózu, léčbu a zlepšení prognózy.

Předkládaná studie si vytkla za cíl zjistit, jaká je prevalence akutní a/nebo chronické renální dysfunkce u hospitalizovaných pacientů a zda je to vyjádřeno ve zprávě pro lékaře primární péče.

Metodika: Byla vyhodnocena všechna měření sérové koncentrace kreatininu a na jejich základě vypočtena GF podle metody MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) u nemocných hospitalizovaných v Univerzitní nemocnici ve francouzském Tours v období od 1. listopadu 2008 do 30. dubna 2009. Do studie byli zařazeni pacienti ze čtyř jednotek intenzivní péče (interní, chirurgické, neurologické a popáleninové), z 11 standardních chirurgických oddělení (kardiovaskulárního, ortopedického, urologického, břišní chirurgie, neurochirurgického, gynekologického, ORL, hrudní chirurgie, očního, plastické chirurgie a stomatochirurgického) a dále z 11 standardních interních oddělení (všeobecné interny, kardiologického, revmatologického, dermatologického, neurologického, plicního, gastroenterologického, onkologického, hematologického, geriatrického, infekčních nemocí). Propouštěcí zprávy nebyly zařazovány do studie v těchto případech: a) pokud pacienti zemřeli v průběhu hospitalizace; b) pokud byli přeloženi na nefrologické oddělení, c) pokud byli přeloženi na psychiatrické oddělení, d) pokud šlo o dětské pacienty.

K identifikaci propouštěcích zpráv z hospitalizace, které obsahovaly informace o renální dysfunkci, byla vyhledávána následující klíčová slova: glomerulární filtrace, MDRD, Cockcroft, clearance kreatininu, nefrolog, nefrologie, nefrologický, nefropatie, porucha funkce ledvin, ultrasonografie ledvin, dialýza, hemodialýza, chronické onemocnění ledvin, akutní renální dysfunkce, anurický. K posouzení přesnosti metodiky bylo podrobně prozkoumáno 200 náhodně vybraných lékařských zpráv neobsahujících uvedená klíčová slova, s tím závěrem, že v nich nebyla nalezena žádná zmínka o poruše funkce ledvin; metodika tedy byla tímto způsobem považována za validovanou. Pokud se informace o poruše funkce ledvin dostala do závěru lékařské zprávy/doporučení, bylo to interpretováno jako jasný doklad informování lékaře primární péče o poruše funkce ledvin.

Výsledky: Sérová koncentrace kreatininu byla měřena u 14 000 ze 19 798 (70,7 %) případů hospitalizace. Porucha funkce ledvin (definovaná jako pokles GF pod 60 ml/min/1,73 m² při jednom nebo několika měřeních) byla zjištěna ve 27,2 % hospitalizací, které se týkaly 3 342 pacientů průměrného věku 74,4 roku,

50,8 % mužů. Prevalence renální dysfunkce byla na interních odděleních 27 %, na chirurgických odděleních 24,9 % a na jednotkách intenzivní péče 38,2 %.

Informace o poruše funkce ledvin byla obsažena v 25,3 % lékařských propouštěcích zpráv, častěji ve zprávách z jednotek intenzivní péče než ve zprávách z interních a chirurgických oddělení.

Ve zprávách z interních oddělení, ale i ve zprávách z chirurgických oddělení a z jednotek intenzivní péče byla porucha funkce ledvin uváděna v závislosti na stupni dysfunkce – 5. stadium bylo popsáno v 89,5 % propouštěcích zpráv z interních oddělení. Vliv na uvádění renální dysfunkce měla i délka jejího trvání.

Autoři uzavírají, že renální dysfunkce, akutní nebo chronická, se u hospitalizovaných pacientů vyskytuje často, ale často není zaregistrována nebo není uvedena v závěru lékařské zprávy pro praktického lékaře, což může zhoršovat zajištění následné péče pro nemocné s chronickou nefropatií.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Chronické onemocnění ledvin, postupný pokles funkce ledvin v průběhu času, je často nedostatečně diagnostikované onemocnění, protože u nemocných s CKD se dlouho nevyskytují žádné příznaky. Přestože je CKD asymptomatické onemocnění, přispívá významně k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a k úmrtí a u nezanedbatelného procenta pacientů může vést k selhání ledvin. Bezpříznakovost i u CKD pokročilých stadií je jistě také příčinou toho, že u řady nemocných dochází k rozpoznání chronického selhání ledvin až ve stadiu, kdy je nutné během krátké doby zahájit náhradu funkce ledvin, a to nejčastěji hemodialýzou, protože na přípravu k elektivní transplantaci nebo na edukaci ohledně peritoneální dialýzy již není čas. Celosvětově se proto objevují snahy upozornit odbornou i laickou veřejnost na nutnost včasné diagnostiky a léčby renální dysfunkce, tedy včasného předání nemocného do péče nefrologa. Je doloženo, že včasná nefrologická péče vede ke zpomalení progresu renální dysfunkce.

Renální dysfunkce potažmo CKD bohužel nadále často uniká diagnostice, přestože laboratorně zjištěné hodnoty kreatininu a/nebo odhadovaná GF často svědčí pro poruchu funkce ledvin, a to i vyšších stadií. Stává se to i u hospitalizovaných nemocných. Cílem předkládané studie bylo tuto zkušenost ověřit, a skutečně se podařilo potvrdit, že informace o poruše funkce ledvin, tzn. zvýšení plazmatické koncentrace kreatininu v průběhu hospitalizace a/nebo při propuštění z nemocnice, nejsou v nezanedbatelném procentu případů obsaženy v závěrečném doporučení v lékařské zprávě z hospitalizace. Toto zjištění je o to překvapivější, že daná studie probíhala na akademickém pracovišti, v univerzitní nemocnici v Tours ve střední Francii. Určitou nevýhodou studie bylo to, že v ní mohly být využity pouze údaje o sérové koncentraci kreatininu (údaje o GF byly dopočítány). Nemocnice v Tours v době provádění studie ještě nehlásila odhadovanou GF. Je otázkou, zda by tato dodatečná informace změnila výsledky, tzn., zda by byla ve větším počtu propouštěcích zpráv z hospitalizace uvedena porucha funkce ledvin.

Studie bohužel neobjektivizovala, jak informace o renální dysfunkci nebo její absence ovlivní následnou péči organizovanou a prováděnou lékařem primární péče. Zkušenosti z běžné praxe naznačují, že lékaři primární péče mohou správně vyhodnotit situaci a reagovat na laboratorní nálezy, i když v závěru lékařské zprávy z hospitalizace nejsou na renální dysfunkci upozorněni, ale také naopak, že pacienti i s významně zvýšenou koncentrací kreatininu a sníženou funkcí ledvin do nefrologické péče nepředají. Odtud se pak rekrutují tzv. pacienti z ulice, kterých do dialyzačního progra-

mu v České republice přichází stále více než 40 % – v roce 2014 to bylo 898 nemocných.

Literatura

- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442–448.
- Chan MG, Dall AT, Fletcher KE, et al. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:1063–1070.
- Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, et al. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 2007;297:831–841.
- Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med* 2011;124:1073–1080.

Hemodiafiltrace online: nová analýza dat ukázala sníženou mortalitu ve srovnání s hemodialýzou, avšak pouze při velkém konvektivním objemu. Jak velký tento objem má být?

Peters SAE, Bots ML, Canaud B, et al., on behalf of the HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Oct 22; doi:10.1093/ndt/gfv349

V posledních letech se velmi diskutuje o tom, zda může výsledky dialyzační léčby zlepšit online hemodiafiltrace (HDF) neboli metoda, která zahrnuje nejen difuzi (malých) látek, ale i konvektivní eliminaci zejména středních molekul (Golper, 2015). Komentovaná práce je dalším příspěvkem na podporu online HDF a ukazuje její výhodnost ve srovnání s hemodialýzou (HD), ovšem za podmínky dostatečně velkého konvektivního objemu.

Jsou analyzována individuální data pacientů ze všech (čtyř) dosud provedených velkých, randomizovaných a kontrolovaných prospektivních studií s dlouhou dobou sledování, srovnávajících HD a online HDF u pacientů léčených mimotělní eliminací pro chronické selhání ledvin (celkem téměř 3 000 osob).

Podmínkou pro zařazení do komplexního zpracování byl předem stanovený identický primární cílový ukazatel, kterým bylo srovnání celkové mortality. Další podmínkou bylo srovnání výhradně online HDF (a ne například hemofiltrace) výhradně s HD.

Tyto dvě podmínky splňují jen čtyři (!) dosud publikované studie. Všechny byly do zpracování zařazeny. Autoři nepoužili sumární srovnání dat, ale hodnotili každého pacienta samostatně, na podkladě jeho individuálních dat. Získali tím vlastně novou rozsáhlou databázi. Pokud v ní chyběla data o přežití (neboť původní studie je již dále nesledovala), byla individuálně nově získána.

Kromě celkové mortality byla analyzována i mortalita z kardiovaskulárních a jiných (např. infekčních) příčin, opět na podkladě individuálních dat pacientů. Kromě dat francouzského registru byly zahrnuty tři známé studie (turecká studie, studie CONTRAST a studie ESHOL), které již byly v našem písemnictví přehledně představeny (Dusilová Sulková a Lopot, 2014).

Studie CONTRAST hodnotila celkem 714 pacientů. Protokolem určený cílový konvektivní objem činil 6 litrů za hodinu, tj. 24 litrů při jedné čtyřhodinové proceduře (Grooteman et al., 2012). Turecká studie zahrnovala celkem 782 pacientů a minimální cílový objem byl 15 litrů (Ok et al., 2013). Pozor: ačkoli to z textu komentované práce není zřejmé, jednalo se o objem substituční, nikoli konvektivní, takže k číslům charakterizujících objem

při HDF v turecké studii je třeba připočítat ultrafiltraci! Studie ESHOL zahrnovala celkem 906 pacientů a protokolem stanovený minimální konvektivní objem pro léčbu online HDF byl 18 litrů (Maduell et al., 2013). Studie ESHOL byla u nás představena a samostatně komentována profesorem Tesařem v *Postgraduální nefrologii* 2013. Francouzská studie zahrnovala 391 pacientů, v protokole nebyl předem definován požadavek na konvektivní objem.

Kontrolní skupiny byly léčeny HD. Ve studii CONTRAST se jednalo o „low-flux“ (nízkopropustné) membrány (konvenční HD), ostatní tři studie používaly v kontrolní skupině (převážně) „high-flux“ (vysokopropustné) membrány, tj. byla srovnávána online HDF s „high-flux“ HD. Analýza je tedy zaměřena na posouzení rozdílů mezi konvektivním a difúzním transportem, bez ohledu na propustnost membrány.

Jak známo, primární analýzy turecké studie a studie CONTRAST neprokázaly rozdíl mezi online HDF a HD, tj. jejich výsledky byly negativní: samotná HDF k dosažení výhody nestačí. Avšak sekundární analýzy přinesly důležitý poznatek: u pacientů léčených HDF s nejvyšším konvektivním objemem byla prognóza významně lepší. Studie ESHOL proto již předem ve studijním protokolu stanovila, že konvektivní objem musí přesahovat určitou hranici (18 litrů).

Výsledky komentované analýzy jsou následující: celkem bylo zařazeno 2 793 osob, z nichž 30 % tvořili pacienti s diabetem. Kardiovaskulární onemocnění v anamnéze mělo 37 % pacientů. Průměrný věk byl 64,1 roku (směrodatná odchylka [SD] 14,7). Výchozí koncentrace β_2 -mikroglobulinu byla 27,2 mg/l (SD 11,6). Průměrná doba (medián) sledování byla 2,5 roku (první–třetí kvartil: 1,9–3,0), celkový počet sledovaných subjektů byl 2 793. Z tohoto celkového počtu pacientů během sledování zemřelo 769 osob, z nich 292 z důvodu kardiovaskulárních komplikací. Hlavním výsledkem je potvrzení primárního cílového ukazatele. Online HDF snížila celkovou mortalitu o 14 % (95% interval spolehlivosti [IS] 1–25 %). Sekundární cílové ukazatele byly dosaženy částečně: online HDF snížila kardiovaskulární mortalitu o 23 % (95% IS 3–39 %), ale mortalita z infekčních příčin se nelišila.

Kromě důrazu na velikost celkového konvektivního objemu zavedli autoři i jeho indexaci, neboť jinak nelze srovnat jednotlivé pacienty s odlišnou antropometrií. K indexaci zvolili tělesný povrch (shodně jako např. při výpočtech či odhadech glomerulární filtrace, resp. clearance kreatininu a odlišně od indexu Kt/V, který nepracuje s tělesným povrchem, ale s tělesnou vodou). Tělesný povrch každého pacienta byl vypočítán podle Gehanovy-Georgovy rovnice, v souladu s evropským doporučením nejlepší praxe (European Best Practice Guidelines). Konvektivní objem byl pak vyjádřen v litrech na standardizovaný tělesný povrch (1,73 m²).

Zpracování indexovaných konvektivních objemů (vyjádřených v litrech/standardizovaný tělesný povrch 1,73 m²/procedura) jednoznačně ukázalo, že nejvyššího přínosu bylo dosaženo při konvektivních objemech vyšších než 23 litrů. Pokud byl takto vyjádřený konvektivní objem vyšší než 23 litrů, pak riziko celkové mortality bylo o 22 % nižší (po statistické korekci na řadu možných proměnných), a kardiovaskulární riziko bylo nižší dokonce o 31 %.

Autoři doplňují prezentaci výsledků o graf, který ukazuje, jaký by měl být celkový dosažený konvektivní objem u pacienta určité hmotnosti a určité výšky, aby bylo dosaženo hodnoty vyšší než zmíněných 23 l/1,73 m². Uvádíme příklady: při výšce 160 cm a hmotnosti 50 kg stačí reálně dosažený objem 20 litrů. Při výšce 160 cm a hmotnosti 70 kg je to 23 litrů, při stejné výšce a hmotnosti 80 kg je to již 25–26 litrů. Tato situace dokresluje celý problém: při stejné délce dialyzační procedury a stejném procentu

filtrovaného objemu je vlastně jedinou možností zvýšit krevní průtok. To je však možné jen při funkční fistuli. Téma online HDF nás tedy opět vrací k „Achillově patě“ dialyzační léčby – ke kvalitnímu cévnímu přístupu. Ještě poznamenáváme, že uvedená výška 160 cm není typická. Proto doplňujeme další příklad: při výšce 180 cm a hmotnosti 100 kg je třeba, aby bylo dosaženo objemu 29 litrů! Individualizovaný přístup se tedy dotýká i tématu online HDF a jejího klinického uplatnění.

Autoři uzavírají, že analýza individuálních dat všech dosud provedených kontrolovaných studií srovnávajících HD (jako metodu založenou na difuzi) a online HDF (metodu, která kombinuje difuzi a konvektivní eliminaci) podpořila zjištění, že online HDF poskytuje lepší výsledky. Celková i kardiovaskulární mortalita pacientů léčených dlouhodobě online HDF je nižší. Tento příznivý vliv je nejvíce vyjádřen u vysokých konvektivních objemů. Autoři zároveň navrhují standardizovat konvektivní objem na tělesný povrch a za hranici „vysokého“ objemu navrhují 23 l/1,73 m².

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Publikované výsledky dialyzační léčby ve Velké Británii ukazují roční přežití dialyzovaných pacientů 81 %, dvouleté 68 % a pětileté 39 %. Tato data potvrzují, že je stále třeba hledat, jak výsledky dialyzační léčby zlepšit. Dlouhodobě a opakovaně se diskutuje o tom, do jaké míry je prognóza dialyzovaných pacientů závislá na dialyzační účinnosti (dialyzační dávce). Značná pozornost byla a je věnována indexu Kt/V (viz např. Tattersall et al., 2013). Tento index, který setrvale provází chronickou hemodialyzační léčbu již řadu desetiletí, však zobrazuje jen výše eliminačních charakteristik. Týká se totiž jen močoviny, a proto se vůbec nehodí k hodnocení metod, které využívají konvekci. Online HDF musí mít samozřejmě nejméně takovou hodnotu Kt/V, jakou má HD. Avšak pro posouzení vlastní konvektivní eliminace, na které je postavena přidaná hodnota online HDF, potřebujeme zcela jinou metodu.

Dosavadní práce charakterizovaly účinnost online HDF celkovou velikostí konvektivního (případně substitučního) objemu. Připomeňme, že podle definice EUDIAL je konvektivní objem roven celkovému množství tekutiny, která byla při (postdilučním) uspořádání odstraněna (Tattersall et al., 2013). Substituční objem je roven rozdílu mezi konvektivním objemem a dosaženou ultrafiltrací (součet substitučního objemu a ultrafiltrace se tedy rovná konvektivnímu objemu; tj. substituční objem je při jakékoli ultrafiltraci vždy nižší než objem konvektivní). Zatímco index Kt/V standardizuje dialyzační dávku (na hodnotu distribučního objemu močoviny, tj. celkové množství tělesné vody), pro konvektivní eliminaci dosud žádná standardizace, která by dovolila srovnání mezi pacienty, zavedena není.

Jakými postupy lze dosáhnout vyšší konvektivní objem? Konvektivní objem je výslednicí velikosti tří veličin: filtračního objemu, krevního průtoku a délky procedury. Filtrační objem je objem získaný hydrostatickým tlakem na „high-flux“ membráně; tento objem představuje určité procento průtoku krve. Čím vyšší je toto procento, tím více je ultrafiltrátu, ale také tím vyšší jsou rizika plynoucí z hemokoncentrace. Velikost průtoku krve je dána obsluhou, resp. dialyzačním předpisem, avšak předtím musí být jistota, že je daný průtok dosažitelný (dobře funkční cévní dialyzační přístup). Pokud je velikost průtoku krve vyšší, je při stejné filtraci dosaženo většího množství filtrátu neboli vyššího kumulativního objemu. Úloha délky procedury je pochopitelná: čím déle konvekce probíhá, tím je kumulativní objem vyšší.

Co přináší studie nového? Především mimořádně záslužný (a ne tak častý) je přístup autorů – zde se totiž dokázali domluvit au-

toři několika nezávislých významných studií a „dát svá data dohromady“, a to pro každého jednotlivého pacienta, a přitom dodržet precizní metodický přístup, a dokonce aktivně a validně získat chybějící data jednotlivých pacientů. Jejich snaha byla nepochybně exaktní a nezávislá; měli zájem se přesvědčit, jak to vlastně s přínosem online HDF je. Ukázali, že jimi získaná data potvrzují, že pacienti léčení HDF mají nižší celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Současně formulovali dosud chybějící náhled na to, jak srovnávat konvektivní objem mezi jednotlivými pacienty, jejichž antropometrická data (a tudíž i množství produkovaných katabolitů) se velmi odlišují. Kromě těchto silných stránek sami autoři upozorňují na některé nedostatky: 1) i když byla data jednotlivých pacientů zpracovávána pro tuto studii jednotnou metodikou, výchozí zařazovací a vyřazovací kritéria do jednotlivých studií byla různá; 2) protokoly studií byly sice koncipovány s cílem porovnat tvrdá data, avšak v protokolech nebyl zahrnut faktor různého konvektivního objemu, tj. validitu vysokého konvektivního objemu lze považovat pouze za observační informaci (tj. hypotézu generující, nikoli hypotézu potvrzující); 3) výsledky se vztahují pouze na režimy třikrát týdně čtyři hodiny, resp. nebyly testovány tzv. extenzivní režimy, které se nyní používají stále častěji; 4) výsledky nelze použít pro dětské pacienty.

Pro zajímavost doplňme, že indexace HDF se rozšiřuje i do dalších publikací (Davenport et al., 2015).

Souhrnně řečeno, pokud je aplikována online HDF s konvektivním objemem vyšším než 23 l/1,73 m² tělesného povrchu, jsou podle dosavadních dat výsledky dialyzační léčby lepší. Další studie jsou však velmi potřebné.

Literatura

Davenport A, Peters SA, Bots ML, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2015 Sep 9; doi: 10.1038/ki.2015.264.

Dusilová Sulková S, Lopot F. On-line hemodiafiltrace – definice, účinnost a bezpečnost: základní dokument evropské iniciativy EUDIAL a komentované výsledky kontrolovaných prospektivních studií. *Aktual Nefrol* 2014;20:43–49.

Golper T. Is hemodiafiltration ready for broader use? *Kidney Int* 2015;88:940–942.

Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–1096.

Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–497.

Ok E, Ascí G, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202.

Tattersall JE, Ward RA, on behalf of the EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 22:542–550.

Tesař V. Vysoce účinná online hemodiafiltrace snižuje mortalitu hemodialyzovaných pacientů (komentář). *Postgrad Nefrol* 2013;11:27–29 (www.mojemedicina.cz).

Kalkulátor rizika selhání ledvin pro žijící dárce ledviny

Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med* 2015 Nov 6. [Epub ahead of print].

Potenciální žijící dárce ledvin jsou akceptováni k nefrektomii po zevrubném vyšetření, které vyloučí přítomnost rizikových faktorů pro vznik komplikací v dlouhodobém horizontu. Ačkoli je darování ledviny považováno za bezpečné, může mít nefrektomie důsledky projevující se při dlouhodobém sledování; přímým důsledkem může být zvýšení rizika rozvoje nezvratného selhání ledvin. Nástroj pro individualizaci tohoto rizika pro konkrétního dárce nemáme dosud k dispozici a kritéria pro akceptování dárce se mezi jednotlivými transplantáčními centry liší. Sporné otázky se týkají vyššího věku a přítomnosti hypertenze. Podobně vyšší riziko představuje černošská rasa. Na druhé straně jsou mnohem

přísnější kritéria požadována pro akceptování mladých dárců, protože mají značně delší dobu očekávaného dožití.

Současné studie ukazují, že výskyt terminálního selhání ledvin (ESRD) u dárců je čtyřnásobně vyšší ve srovnání s podobnou kontrolní populací, i když absolutní riziko selhání ledvin není velké. Autoři vyvinuli online nástroj k posouzení rizika nezvratného selhání ledvin u potenciálního žijícího dárce ledviny, tedy ještě před darováním (www.transplantmodels.com/esrisk).

S využitím populačních dat vyvinuli autoři rovnici, která obsahuje deset rutinních demografických a zdravotních charakteristik dárce nezbytných k odhadu rizika ESRD během 15 let a doživotně, i když je tato rovnice založena na odhadech pocházejících pouze ze studií s poměrně krátkým sledováním.

Zdrojová data k výpočtu rovnice představovala roční incidence ESRD v populaci USA a charakteristiky související s ESRD v sedmi populačních studiích. Odhady výskytu ESRD vycházejí z údajů databázi United States Renal Data System (USRDS) a sčítání lidu. Autoři identifikovali populační riziko ESRD jako vysoké (nevhodná populace k darování ledviny) a nízké (je možné uvažovat o dárcovství ledviny). Ve skupině s vysokým rizikem byly stanoveny jako absolutní kontraindikace darování ledviny tyto parametry: hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGF) < 45 ml/min/1,73 m², přítomnost inzulin-dependentního diabetes mellitus, užívání čtyř antihypertenziv, hodnota krevního tlaku (TK) > 160/90 mm Hg při medikaci nebo > 170/100 mm Hg bez medikace, poměr albuminu/kreatininu (alb/cr) v moči > 300 mg/g (> 30 mg/mmol), anamnéza ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, městnavého srdečního selhání a ischemické choroby dolních končetin.

Autoři kvantifikovali spojitost zdravotních charakteristik s ESRD ve skupině s nízkým rizikem ze sedmi populačních kohortových studií (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III, 1988–1994], Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study, Geisinger Health System, Maccabi Health System, Veterans Health Administration [VHA], Mount Sinai BioMe Cohort, Institute for Clinical Evaluative Sciences Ontario Kidney, Dialysis, and Transplantation Program). Stabilita modelu byla zajištěna přítomností alespoň 20 nemocných s ESRD ve skupině s nízkým rizikem. Bylo zahrnuto 12 demografických a zdravotních charakteristik: věk, rasa, pohlaví, eGF, poměr alb/cr v moči, systolický TK, přítomnost inzulin-dependentního diabetu, kouření, index tělesné hmotnosti (BMI), koncentrace celkového cholesterolu, koncentrace LDL cholesterolu, anamnéza ledvinových kamenů. Pro účely studie byly definovány ideální charakteristiky žijících dárců ledvin v populaci USA (systolický TK 120 mm Hg, poměr alb/cr v moči 4 mg/g, BMI 26, absence kouření, nepřítomnost diabetu, absence antihypertenzivní léčby).

Rovnici rizika autoři aplikovali na 52 998 žijících dárců ledviny shromážděných v americké databázi Organ Procurement and Transplantation Network v letech 2005–2014. Poměr alb/cr v moči byl stanoven na 4 mg/g pro ty jedince, kteří měli negativní nebo neznámé výsledky rozboru moči, a 30 mg/g pro nemocné s pozitivními výsledky rozboru moči.

Autoři porovnali nedávno publikovaná data týkající se 15letého rizika vzniku ESRD u dárců ledvin s předpokládaným rizikem u hypotetické skupiny věkově odpovídajících osob, které ledvinu nedarovaly, a určili relativní riziko.

Necelých pět milionů účastníků ze sedmi populačních studií mělo takové charakteristiky, že by mohli být dárce ledvin. V této podskupině se ESRD vyskytlo u 3 900 nemocných s mediánem sledování pohybujícím se od čtyř let ve studii Mount Sinai

po 16 let v průzkumu NHANES. Riziko ESRD bylo graduálně vyšší u jedinců s hodnotou eGF < 90 ml/min/1,73 m²; v případech eGF > 90 ml/min/1,73 m² nebylo riziko pozorováno. Další rizika vzniku ESRD představovaly diabetes, vyšší systolický TK (poměr rizik [HR] 1,42 pro zvýšení o 20 mm Hg), použití antihypertenziv (HR 1,35), kouření (jak v anamnéze, tak v současnosti), vyšší poměr alb/cr v moči. Poměrně slabý vztah k riziku vzniku ESRD byl popsán při BMI > 30. Riziko nebylo popsáno u hodnot celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a nefrolitiázy, takže tyto parametry nebyly do konečného modelu zahrnuty.

Patnáctileté riziko vzniku ESRD bylo nejvyšší u černochů ve středním věku. Pro 20letého potenciálního dárce bylo 15leté předpokládané riziko u černochů 0,08 %, u černošek 0,05 %, u bělochů 0,02 % a u bělošek 0,01 %. Odpovídající riziko u 40letých kandidátů bylo 0,24 %, resp. 0,15 %, 0,06 % a 0,04 %. Hodnoty rizika pro celoživotní model byly vyšší než pro 15letý model, rozdílly byly největší pro mladé osoby. Platilo to zvláště pro mladé osoby. Riziko se zvyšovalo v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů, především vyššího poměru alb/cr v moči. Pokud byla předpokládaná rizika ESRD aplikována na dárcovskou populaci v USA, 99 % dárců mělo předpokládané 15leté riziko ESRD nižší než 3 %, 98 % mělo předpokládanou incidenci ESRD nižší než 2 % a 94 % z nich nižší než 1 %. Tříprocentní riziko ESRD před darováním ledviny bylo nejčastější u černochů ve věku mezi 53 a 68 lety. Patnáctileté riziko ESRD bylo mezi dárce v USA 3,5–5,3krát vyšší než u nedárců. Například předpokládané 15leté riziko ESRD u průměrného černocha se zvýšilo z 0,21 % na pozorované 0,96 % v případě darování ledviny.

Autoři tak vytvořili online webový nástroj, který využívá několik charakteristik dárců k projekci 15letého rizika ESRD u populace potenciálních dárců. Může být užitečným nástrojem pro posouzení individuálního rizika a speciálně pro rozhodování o zdravotní způsobilosti darovat ledvinu. Nicméně i v budoucnu bude nutné provést další studie s využitím kohort s delším sledováním a také z jiných zemí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny od žijícího dárce je metodou volby léčby nemocných s nezvratným selháním ledvin, a to proto, že výsledky těchto transplantací 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. Odběr orgánu od žijícího dárce je možno 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 se srovnatelným účinkem.

V současné době již existuje dostatek důkazů pro tvrzení, že dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie, bez ohledu na to, z jaké indikace byla provedena, je nízké. Ve světle rozvoje transplantací ledviny od žijících dárců se objevily případy, kdy dárce orgánu solitární ledvina v průběhu let selhala. Jako největší riziko byla identifikována nižší glomerulární filtrace (GF) 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 ESRD u dárců v porovnání s jedinci stejně zdravými, kteří nefrektomii nepodstoupili (Muzaale et al., 2014; Mjoeen et al., 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 dospět ke zcela opačným výsledkům (Reese et al., 2014), kdy starší dárci měli dokonce lepší výsledky než kontrolní osoby, což ale zjevně ukazuje na dobře vybranou skupinu dárců oproti kontrolám. Podobně v minulosti byly publikovány práce, které ukazovaly na nižší rizika úmrtí a ESRD v populaci žijících dárců. Tyto dřívější studie ale porovnávaly dárci s obecnou populací, tedy takovou, u níž se během sledování objevují 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, jejíž zdravotní stav bude odpovídat zdravotnímu stavu dárců, kteří podstoupili nefrektomii. Situace je ještě složitější, protože v průběhu let akceptujeme dárci ledvin, kteří jsou jednak starší, jednak i tzv. marginální. V minulosti jsme například neakceptovali dárci s hypertenzí, metabolickým syndromem nebo vyšší glykemií nalačno. Nyní tyto dárci v některých případech

akceptujeme. Výsledky nedávných studií jsou ale varováním především pro velmi mladé a geneticky příbuzné dárci.

Nyní tedy všichni očekáváme nová doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), která by zohlednila rizika popsána v posledních letech. Je jisté, že tato doporučení nezodpoví všechny otázky týkající se bezpečnosti darování ledviny, které si klademe, ale posunou naši praxi dále. Výše popsáný kalkulátor rizika je dalším krokem ke zvýšení dlouhodobé bezpečnosti žijících dárců ledvin. Je samozřejmé, že tato pozorování je třeba validovat v evropské populaci.

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 o tom, že po nefrektomii existuje určité malé riziko selhání ledvin, a pro tuto informaci můžeme i dnes využít kvantifikaci rizika ESRD pomocí kalkulátoru, který je všem dostupný (www.transplantmodels.com/esdrisk) a který je zatím schopen zjistit riziko během 15 let. Celoživotní riziko není zcela jasné, ale je zřejmé, že je zvýšeno u mladých dárců s eGF < 90 ml/min/1,73 m², s albuminurií nebo s hypertenzí. U těchto dárců bychom měli být velmi přísní. Naopak pro starší dárci je riziko ESRD docela malé i při nižší hodnotě eGF.

Literatura

- Mjoeen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.
- Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579–586.
- Reese PP, Bloom RD, Feldman HI, et al. Mortality and cardiovascular disease among older live kidney donors. *Am J Transplant* 2014;14:1853–1861.



Vážení a milí čtenáři,

děkujeme Vám za dosavadní čtenářskou přízeň a přejeme Vám krásné vánoční svátky a do roku 2016 pevné zdraví a spoustu splněných přání.

Redakce a redakční rada Postgraduální nefrologie