

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník X Číslo 3

Červenec 2012

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

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

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


MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **GLEN GROUP SV** Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, J. Šterbová

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s.r.o.

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2012

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.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- **KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritidy –
co přináší nového?.....** 34
- **Nefrotický syndrom u IgA nefropatie a jeho vliv na prognózu onemocnění.....** 37
- **Metabolický syndrom, inzulinová rezistence a renální funkce u nediabetiků** 38
- **Dopad on-line hemodiafiltrace na mortalitu ze všech příčin
a kardiovaskulární prognózu** 40
- **Low-flux dialýza a konvektivní metody mají srovnatelný vliv na anémii** 41
- **Sevelamer snižuje koncentraci FGF-23 a zlepšuje endoteliální funkci –
pilotní klinická data.....** 43
- **Dlouhodobé výsledky studie ZEUS.....** 44
- **Objem extracelulární tekutiny a úroveň glomerulární filtrace u 1 878 zdravých
potenciálních dárců ledviny: vliv věku, pohlaví, obezity a měření** 45



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantční společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



Česká
Transplantační
Společnost

www.transplant.cz

KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritidy – co přináší nového?

KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(Suppl):139–274.

V červnu 2012 se objevila v tištěné formě v suplementu *Kidney International* dlouho očekávaná doporučení pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritidy, připravená skupinou KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Text o téměř 150 stránkách (s doplňky, které jsou dostupné pouze v elektronické verzi) a 40 tabulkami byl připraven 18člennou pracovní skupinou pod vedením Daniela Cattrana z Toronta a Johna Feehallyho (současného předsedy Mezinárodní nefrologické společnosti) z Leicesteru. Dalšími evropskými členy pracovní skupiny byli Jack Wetzels z Nijmegen, Manuel Praga z Madridu, Juergen Floege z Aachen a Terence Cook z Londýna.

Stejně jako v jiných doporučeních KDIGO rozlišují autoři dva stupně doporučení: 1. doporučujeme, 2. navrhuje. „Silnější“ termín „doporučujeme“ znamená, že by doporučeným postupem měla být léčena většina pacientů a že by se tento postup měl stát základem diagnostické nebo léčebné praxe v dané oblasti. Z pohledu pacientů to znamená, že většina pacientů by v dané situaci měla chtít být léčena doporučeným postupem. „Slabší“ termín „navrhujeme“ znamená, že v dané situaci mohou lékaři použít různé postupy s přihlédnutím k jejich hodnotám a preferencím, navrhovaná opatření by měla být dále diskutována před tím, než se event. stanou v dané oblasti běžnou léčebnou praxí. Z pohledu pacientů to znamená, že tento typ léčby bude preferovat většina pacientů, ale značná část si bude přát postupovat jiným způsobem.

Současné jsou doklady podporující dané doporučení hodnoceny dle kvality do čtyř stupňů: A (vysoká) – jsme přesvědčeni, že skutečný efekt daného postupu je blízký odhadovanému účinku, B (střední) – skutečný efekt je pravděpodobně blízký odhadovanému účinku, ale může být i značně odlišný, C (nízká) – skutečný efekt může být od odhadovaného účinku značně odlišný a D – odhad efektu daného postupu je velmi nejistý a často bude daleko od odhadovaného.

Vzhledem k tomu, že glomerulonefritidy jsou onemocnění vzácná a existuje u nich poměrně málo velkých randomizovaných kontrolovaných studií, je úroveň dokladů A spíše výjimečná a řada doporučení má charakter „navrhujeme“.

Vlastní text je rozdělen do 14 kapitol, které se kromě úvodu a obecných principů léčby nemocí glomerulů postupně věnují jednotlivým glomerulonefritidám, event. jejich podtypům (kortikosenzitivnímu a kortikorezistentnímu nefrotickému syndromu u dětí – kapitoly 3 a 4, minimálním změnám glomerulů u dospělých – kapitola 5, idiopatické fokálně segmentální glomeruloskleróze u dospělých – kapitola 6, idiopatické membránózní nefropatii – kapitola 7, idiopatické membranoproliferativní glomerulonefritidě – kapitola 8, infekcím asociovaným s glomerulonefritidami – kapitola 9, IgA nefropatii – kapitola 10, Henochově-Schönleinově purpuře – kapitola 11, lupusové nefritidě – kapitola 12, pauciimunitní fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidě – kapitola 13 a anti-GBM nefritidě – kapitola 14). Vzhledem k omezenému prostoru jsem

vybral jen některé z doporučovaných či navrhovaných postupů, zejména takové, které se liší od recentních doporučení jiných pracovních skupin.

Kapitola 2 se zabývá poměrně stručně a poněkud nesystematicky některými obecnými aspekty nemocí glomerulů, např. významem renální biopsie, event. rebiopsie, měřením a odhadem glomerulární filtrace, „výslednými ukazateli“ u nemocí glomerulů, komplikacemi nefrotického syndromu a jejich léčbou, potransplantační glomerulopatii, těhotenstvím u nemocí glomerulů. Tato kapitola neobsahuje žádná doporučení.

V kapitole věnované **kortikosenzitivnímu syndromu** u dětí (kapitola 3) je detailně probrána léčba první epizody a relapsů kortikosteroidy (dávkování, délka léčby) a léčba pacientů s častými relapsy a kortikodependentních pacientů, kde autoři doporučují alkylační cytostatika (jen jednou), levamizol a inhibitory kalcineurinu a navrhuji mykofenolát a rituximab (jen pro pacienty s opakovanými relapsy léčené kortikosteroidy a výše uvedenými kortikosteroidy šetřícími léky), nedoporučuje se léčba mizoribinem a azathioprinem. Renální biopsie se doporučuje pouze u dětí s pozdní odpovědí na kortikosteroidy nebo s vysokým podezřením na jinou glomerulopatii a při klesající glomerulární filtraci při léčbě inhibitory kalcineurinu. Mimo jiné je také doporučováno očkování proti pneumokokům a pravidelné očkování proti chřipce.

Pro definici **kortikorezistence** je u dětí (kapitola 4) nutná minimálně osmiměsíční léčba kortikosteroidy. U kortikorezistentních dětí by měla být provedena renální biopsie. Léčebně autoři doporučují inhibitory kalcineurinu a inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB). U kortikorezistentních dětí s nedostatečnou odpovědí na inhibitory kalcineurinu navrhuji autoři podání mykofenolát mofetilu nebo vysoké dávky kortikosteroidů, nedoporučují podávání cyklofosfamidů.

Léčbou první epizody **nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů u dospělých** (kapitola 5) jsou kortikosteroidy, vysokou dávku je třeba podávat alespoň čtyři týdny po dosažení remise a alespoň 16 týdnů, než pacienta prohlásíme za kortikorezistentního. Ukončení podávání kortikosteroidů má být pomalé, minimální doba podávání kortikosteroidů je šest měsíců po dosažení remise. Pro kortikodependentní dospělé pacienty s častými relapsy a s minimálními změnami glomerulů autoři navrhuji perorálně podaný cyklofosfamid, inhibitory kalcineurinu nebo mykofenolát mofetil. U kortikorezistentních pacientů je nutno vyloučit jinou glomerulonefritidu.

U dospělých pacientů s **idiopatickou fokálně segmentální glomerulosklerózou** (kapitola 6) je třeba vždy vyloučit sekundární formy fokální segmentální glomerulosklerózy. Rutinní genetické testování se nedoporučuje. U pacientů s nefrotickým syndromem zvažujeme pouze kortikosteroidy a jiná imunosupresiva. Autoři navrhuji vstupní léčbu kortikosteroidy, inhibitory kalcineurinu mohou být použity u pacientů, kteří kortikosteroidy netolerují, nebo jsou u nich kortikosteroidy relativně kontraindikovány. Kortikorezistentní pacienti s idiopatickou fokální segmentální glomerulosklerózou jsou navrženi k léčbě cyklosporinem; pokud

netolerují cyklosporin, autoři navrhuji kombinaci mykofenolát mofetilu s vysokodávkovaným dexamethasonem.

Na začátku kapitoly 7 o **idiopatické membranózní nefropatii** je zdůrazněna nutnost vyloučit všechny možné příčiny sekundární membranózní nefropatie. Autoři doporučují zahájit imunosupresivní léčbu pouze u pacientů s nefrotickým syndromem a s perzistující proteinurií alespoň 4 g/den nejméně šest měsíců přes antihypertenzní a antiproteinurickou léčbu a/nebo s život ohrožujícími komplikacemi nefrotického syndromu a/nebo vzestupem sérové koncentrace kreatininu o minimálně 30 % 6–12 měsíců od diagnózy. Imunosupresivní léčba se nedoporučuje u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a s těžkými (až život ohrožujícími) infekcemi. Jako vstupní léčbu autoři doporučují kombinaci kortikosteroidů a alkylačních cytostatik, pacienti mají být pokládáni za refrakterní na léčbu, teprve pokud nedojde k poklesu proteinurie do šesti měsíců od začátku léčby. Inhibitory kalcineurinu jsou doporučovány u pacientů, kteří nechťejí být léčeni alkylačními cytostatiky nebo mají kontraindikace této léčby. Nedoporučuje se monoterapie kortikosteroidy. Při relapsu lze použít stejný režim jako při vstupní léčbě, podání cytostatik by se však mělo opakovat pouze jednou. Autoři navrhuji, aby byla u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií se sérovou koncentrací albuminu < 25 g/l, kteří mají další rizikové faktory trombózy, zvážena perorální léčba warfarinem.

U pacientů s **idiopatickou membranoproliferativní glomerulonefritidou** (kapitola 8) autoři navrhuji (vzhledem k nedostatečným dokladům) léčbu kombinací kortikosteroidů a cyklofosfamidu nebo mykofenolát mofetilu pouze u pacientů s nefrotickým syndromem a progresivním poklesem glomerulární filtrace.

V kapitole o **glomerulonefritidách asociovaných s infekcí** (kapitola 9) je samostatně probrán postup u infekce HCV, HBV, HIV a glomerulonefritid asociovaných s infekcí schistosomami, filáriemi a malárií.

U pacientů s **IgA nefropatií** (kapitola 10) je třeba vyloučit sekundární příčiny IgA nefropatie a zhodnotit riziko progresu dle proteinurie, krevního tlaku a odhadované vstupní glomerulární filtrace. Léčba inhibitory ACE a ARB je doporučována u všech pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin a navrhována u všech pacientů s proteinurií 0,5–1 g/24 hodin. Dávka inhibitorů ACE a ARB by měla být titrována dle účinku a tolerance směrem vzhůru. Cílový krevní tlak je u pacientů s IgA nefropatií a proteinurií < 1 g/24 hodin 130/80 mm Hg, u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin 125/75 mm Hg. Autoři navrhuji půlroční léčbu kortikosteroidy pouze u pacientů s IgA nefropatií a přetrvávající proteinurií > 1 g/24 hodin přes 3–6měsíční léčbu inhibitory ACE nebo ARB, doporučenou kontrolu krevního tlaku a odhadovanou glomerulární filtraci > 50 ml/min/1,73 m². Kombinovanou imunosupresi (s cyklofosfamidem či azathioprinem) doporučují autoři použít pouze u pacientů s rychle progredující IgA nefropatií se srpkami. Autoři nedoporučují léčbu mykofenolát mofetilem, antiagregancii ani tonzilektomií, zváženo může být podání rybího oleje. Pacienty s nefrotickým syndromem s minimálními změnami glomerulů a mesangiálními depozity IgA léčíme stejně jako nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů. Léčba **Henochovy-Schönleinovy purpury** (kapitola 11) se v zásadě řídí stejnými pravidly jako léčba IgA nefropatie.

Nejvíce doporučení je věnováno léčbě **lupusové nefritidy** (kapitola 12). Pacienty s minimálními mesangiálními změnami (třída I) a mesangiálními změnami (třída II) léčíme dle extrarenálních manifestací lupusu, u pacientů s mesangiálními změnami a proteinurií > 3 g/24 hodin autoři navrhuji léčbu kortikosteroidy.

U pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (třída III a IV) autoři doporučují vstupní léčbu kortikosteroidy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo mykofenolát mofetilem, pro udržovací léčbu doporučují nízkou dávku kortikosteroidů s azathioprinem nebo mykofenolát mofetilem, u pacientů netolerujících azathioprin ani mykofenolát mofetil navrhuji léčbu inhibitory kalcineurinu. Pacienti s lupusovou membranózní nefropatií (třída V), kteří nejsou nefrotičtí, by měli být léčeni imunosupresí pouze na základě extrarenálních manifestací onemocnění, nefrotické pacienty autoři navrhuji léčit kortikosteroidy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo inhibitory kalcineurinu, mykofenolátem nebo azathioprinem. Všichni pacienti s lupusovou nefritidou by měli být léčeni (pokud není kontraindikace) hydroxychlorochinem. Pacienti s pokročilou sklerózou (třída VI) by měli být léčeni imunosupresí jen podle extrarenálních projevů onemocnění. Relapsy lze léčit podobně jako první manifestaci lupusové nefritidy, je však nutno limitovat kumulativní dávku cyklofosfamidu. U pacientů rezistentních na výše uvedenou léčbu lze zvážit léčbu rituximabem, intravenózními imunoglobuliny nebo kalcineurinovými inhibitory.

Pacienty s **pauciimunitní fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidou** (typicky ANCA-asociovanou – kapitola 13) autoři doporučují vstupně léčit kombinací cyklofosfamidu a kortikosteroidů. Rituximab je doporučován v kombinaci s kortikosteroidy jako alternativní vstupní léčba u pacientů s méně závažným onemocněním nebo u pacientů, u kterých je cyklofosamid kontraindikován. U pacientů, kteří vstupně vyžadují dialýzu nebo mají rychle se zhoršující renální funkci, autoři doporučují přídatný cyklus plazmaferéz. Plazmaferézy navrhuji i u pacientů s krvácením do alveolů. Na indukční léčbu navazuje po dosažení remise léčba udržovací, která by měla trvat alespoň 18 měsíců. Autoři doporučují azathioprin, u pacientů, kteří azathioprin netolerují, navrhuji mykofenolát mofetil. Relaps se má dle autorů léčit stejně jako vstupní manifestace onemocnění. Rezistentní onemocnění autoři doporučují léčit přidáním rituximabu a navrhuji jako alternativy intravenózní imunoglobuliny a plazmaferézy.

Jako vstupní léčbu glomerulonefritidy s protilátkami proti bazální membráně glomerulů – anti-GBM nefritidy (kapitola 14) doporučují autoři kombinaci kortikosteroidů, cyklofosfamidu a cyklu plazmaferéz. Tento postup může být dle autorů modifikován u pacientů, kteří jsou již vstupně dialyzováni, mají 100 % srpků v adekvátní biopsii a nemají plicní krvácení. Udržovací léčba se u anti-GBM nefritidy vzhledem k nízkému riziku relapsu nedoporučuje.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná doporučení představují impresivní dílo, které poprvé podrobně a autoritativně řeší na základě pečlivé analýzy dostupné literatury léčbu širokého spektra primárních i sekundárních glomerulonefritid. Jako vždy, když je reálný nedostatek velkých kvalitních randomizovaných studií, je interpretace méně kvalitních dat různými pracovními skupinami rozdílná.

Extrémní stanovisko může být, že u některých glomerulonefritid nemáme dostatečné důkazy pro jakoukoli imunosupresivní léčbu. To asi platí pro nyní relativně vzácnou a etiologicky heterogenní membranoproliferativní glomerulonefritidu, podobný názor byl ale prezentován v nedávné minulosti (z hlediska dlouhodobých účinků imunosupresivní léčby) i u podstatně častější membranózní nefropatie (Schieppati et al., 2004). Je

třeba zdůraznit, že prakticky žádné klinické studie (ani velké kardiologické studie) netrvaly déle než pět let a dlouhodobá data jsou k dispozici vždy jen z podstatně méně kvalitních prodloužených sledování pacientů zařazených do těchto studií, kde již nejsou léčeni dle žádných doporučených protokolů. Opačným rizikem jsou doporučení postavená na velmi malých studiích s 20–30 zařazenými pacienty.

Zatímco názory na léčbu minimálních změn glomerulů a fokálně segmentální glomerulosklerózy se v posledních letech významně nezměnily, u pacientů s IgA nefropatií, membranózní nefropatií, ANCA-asociovanou vaskulitidou a lupusovou nefritidou přibýly přece jen některé důležité nové informace.

U pacientů s IgA nefropatií byla přehodnocena italská studie s kortikosteroidy (Pozzi et al., 1999), která na první pohled přesvědčivě ukázala krátkodobý i dlouhodobý (Pozzi et al., 2004) příznivý účinek kortikosteroidů na prognózu IgA nefropatie s proteinurií > 1 g/24 hodin. Hlavním nedostatkem této studie bylo, že jen asi 6 % pacientů bylo léčeno inhibitory ACE nebo ARB, takže není jasné, kolik z nich by vlastně po adekvátním přeléčení inhibitory ACE či ARB vůbec léčbu kortikosteroidy potřebovalo. Některé novější (bohužel ale malé studie) však prokázaly účinek kortikosteroidů i u pacientů, kteří byli předléčení (a v průběhu léčby kortikosteroidy dále léčeni) inhibitory ACE či ARB, a proto autoři doporučení léčby kortikosteroidy pro pacienty s IgA nefropatií a proteinurií ponechali. Ještě větší kritice byla vystavena malá studie (celkem zařazeno jen 38 pacientů), která srovnávala u pacientů s IgA nefropatií a renální insuficiencí (sérovou koncentrací kreatininu 130–250 $\mu\text{mol/l}$) léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem s podáním placeba (Ballardie et al., 2002). Současné použití kortikosteroidů a cyklofosfamidu v aktivní větvi neumožnilo posoudit vliv jednotlivých komponent imunosupresivní léčby, je tedy možné, že např. stejného příznivého účinku by bylo možno dosáhnout léčbou samotnými kortikosteroidy. Nejsm si ale zcela jist, že je tento argument dostatečně silný; máme-li před sebou mladého pacienta s IgA nefropatií a aktivními změnami v renální biopsii s omezenou odpovědí na kortikosteroidy, měla by být dle mého názoru stále zvažována kombinovaná imunosuprese, která byla v citované studii velmi účinná.

U „idiopatické“ membranózní nefropatie byly před několika lety objeveny patogenní antipodocytové protilátky reagující s M-typem receptoru pro fosfolipázu A₂ (Beck et al., 2009). Je zřejmé a nové studie to již zohledňují, že účinek imunosupresiv by měl být u pacientů s pozitivním a negativním nálezem auto-protilátek posuzován samostatně. Výpovědní hodnota studií, které proběhly před objevem anti-PLA2R protilátek, je tak omezená. Tento závažný problém současné doporučení nezohledňují a ani zohlednit nemohou.

Hlavní novinkou u lupusové nefritidy je srovnatelná účinnost mykofenolát mofetilu a cyklofosfamidu v indukční léčbě aktivní lupusové nefritidy a potenciálně lepší účinek mykofenolát mofetilu ve srovnání s azathioprinem v léčbě udržovací. Problém je, že existují velké etnické rozdíly v odpovědích na cyklofosfamid a není zcela jisté, zda se superiorita mykofenolátu vzhledem k azathioprinu týká i evropské populace. Interpretace nálezů ze dvou základních studií (ALMS – Dooley et al., 2011; MAINTAIN – Houssiau et al., 2010) není jednoduchá a autoři různých doporučení se pro evropské pacienty velmi subjektivně přiklání buď k non-inferioritě, nebo k superioritě mykofenolátu. Recentně publikovaná data ze studie MAINTAIN neukázala rozdíly v opakovaných bio-

psiích u malé podskupiny pacientů léčených v udržovací fázi onemocnění azathioprinem a mykofenolátem (Stoenoiu et al., 2012). Nepochybnou výhodou mykofenolátu v indukční léčbě je ve vztahu k cyklofosfamid (předpokládána) nižší dlouhodobá toxicita a pro mladé ženy také absence gonadotoxicity, ani mykofenolát mofetil však nesmí být podáván v těhotenství. Rozdělení léčby na indukční a udržovací je u lupusové nefritidy značně umělé, více než polovina pacientů dosahuje remise v době, kdy jsou již na tzv. udržovací léčbě (po více než devíti měsících léčby). V případě mykofenolát mofetilu můžeme pacienta léčit v indukční i udržovací fázi stále stejným lékem, mění se pouze jeho dávka.

U ANCA-asociované vaskulitidy je hlavní novinkou srovnatelná účinnost rituximabu a cyklofosfamidu v indukční léčbě (Jones et al., 2010; Stone et al., 2010) a superiorita rituximabu vzhledem k cyklofosfamid v léčbě relapsu ANCA-asociované vaskulitidy (Stone et al., 2010). Tyto skutečnosti dle mého názoru doporučení KDIGO neinterpretují optimálním způsobem. Ve studii RITUX-VAS (Jones et al., 2010) byli rituximabem v indukci léčeni pacienti s těžkou renální vaskulitidou (část z nich akutně dialyzovaných), omezení rituximabu pro méně závažné onemocnění je tedy dle mého názoru ne zcela přesné. Léčba relapsu vaskulitidy obvykle není stejná jako první manifestace (jak uvádějí doporučení KDIGO) vzhledem k časnému zachytu lze řadu menších relapsů zvládnout např. jen zvýšením dávky kortikosteroidů či azathioprinu. Většina západoevropských center dnes léčí pacienty s velkými relapsy rituximabem, zejména s přihlédnutím k vyšší účinnosti rituximabu ve srovnání s cyklofosfamidem u pacientů s relapsy ve studii RAVE, a také ve snaze vyhnout se vysoké kumulativní dávce cyklofosfamidu. Tento trend doporučení KDIGO také nezohledňují.

Tyto připomínky ale nijak nesnižují celkovou hodnotu podané díla, které vlastně poprvé shrnuje důležité a komplikované téma léčby glomerulonefritidy. V dalších letech lze očekávat v důsledku nových informací o patogenezi chronických glomerulopatií stále častější používání cílené (biologické) léčby. Testování nových léků ve velkých randomizovaných kontrolovaných studiích by mělo naše informace o léčbě chronických glomerulopatií významně prohloubit.

Literatura

- Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142–148.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21.
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–1895.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–2089.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
- Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:883–887.
- Pozzi C, Andruzzi S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;15:157–163.
- Schieppati A, Perna A, Zamora J. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004293.
- Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1924–1930.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

Nefrotický syndrom u IgA nefropatie a jeho vliv na prognózu onemocnění

Kim JK, Kim JH, Lee SC, et al. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:427–436.

IgA nefropatie (IgAN) je nejčastější primární glomerulonefritidou, která se vyskytuje v souborech biopsovaných nemocných s frekvencí 30–45 % v závislosti na regionu a etniku. Během dvaceti let od stanovení diagnózy dospěje 20–30 % nemocných do stadia selhání ledvin. Je velmi dobře známo, že IgAN se typicky projevuje mikroskopickou hematurií či atakami makroskopické hematurie, která se vyskytuje zejména při probíhající respirační infekci. Jen u menšiny nemocných se onemocnění manifestuje jako akutní renální selhání či jako nefrotický syndrom (NS). Přítomnost NS je popisována asi u 5–10 % pacientů s IgAN (Donadio, 2002).

IgAN sama o sobě je onemocnění s velmi pomalou progresí a malou proteinurií. Pokud se vyskytne nefrotická proteinurie, znamená to většinou přítomnost těžšího glomerulárního postižení a pokročilejší renální léze s rychlou deteriorací renální funkce. Současná přítomnost IgAN a NS s normální renální funkcí má tendenci chovat se jako minimální změny glomerulů (MCN) s dobrou odpovědí na podávání kortikosteroidů (KS) u většiny nemocných (Sinnassamy, 1985; Lai, 1986). Vyskytuje se ale kohorta nemocných splňujících histologická kritéria IgAN, u nichž proteinurie není způsobena minimálními změnami glomerulů a kteří nereagují na podávání KS. Navíc chybí údaje o tom, zda velmi dobrý účinek podávání KS u skupiny nemocných s IgAN a NS není navozen spontánní remisí NS u některých pacientů. Nemůžeme ani předvídat, u kterých nemocných je vhodné se zahájením léčby vyčkat na spontánní remisi (SR), a u kterých je naopak vhodné zahájit léčbu KS ihned. Autoři komentovaného článku se na tyto otázky snažili nalézt odpověď v jimi navržené studii.

Šlo o multicentrickou (čtyři největší nefrologická centra v Jižní Koreji) observační studii, která v letech 2000–2010 sledovala celkem 1 076 nemocných s histologicky verifikovanou IgA.

V renální biopsii musela být dominantní depozice IgA (imuno-fluorescenční pozitivita nejméně na 1+) s mesangiální proliferací a přítomností denzních depozit v mesangiu v elektronové mikroskopii. Ze studie byli vyřazeni nemocní, kteří měli srpkovitou formu onemocnění, vstupní eGF ≤ 30 ml/min, dobu sledování méně než šest měsíců, známky systémového onemocnění (např. charakteru Henochovy-Schönleinovy purpury) nebo chronické jaterní onemocnění. Po zohlednění vyřazovacích kritérií bylo nakonec k hodnocení zařazeno 985 nemocných.

Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu proti hodnotě v době renální biopsie. Sekundárními sledovanými ukazateli byly progresse do selhání ledvin (ESRD) či smrt z jakékoli příčiny. Medián sledování byl 45,2 měsíce. Kritéria přítomnosti NS (otoky, proteinurie $> 3,5$ g/den, albuminémie < 35 g/l a hypercholesterolémie) splňovalo 100 nemocných (10,2 %) z celé kohorty. Kompletní remise (CR) byla definována jako nepřítomnost proteinurie či močový poměr protein/kreatinin (PCR) $< 0,3$ g/g s normalizací ostatních parametrů NS spolu se stabilizací sérové koncentrace kreatininu. Parciální remise (PR) byla definována jako pokles proteinurie o > 50 % proti vstupní hodnotě a současně $< 3,5$ g/den. Bez odpovědi na léčbu (NR) byli nemocní, u nichž proteinurie klesla o < 50 % proti vstupní

hodnotě, či naopak došlo k jejímu vzestupu. SR byla definována jako CR bez použití KS či jiné imunosupresivní medikace.

Během sledování bylo léčbou (či bez léčby) u nemocných s IgAN a NS dosaženo CR u 48 % nemocných, PR u 32 % nemocných a 20 % pacientů na terapii neodpovědělo (NR). Riziko dosažení primárního sledovaného ukazatele bylo významně vyšší ve skupině nemocných, kteří dosáhli jen PR ($p = 0,04$) či NR ($p < 0,001$) v porovnání s nemocnými s CR. Rovněž nebylo překvapením, že ve skupině NR bylo primárního cíle dosaženo u 24 % nemocných s NS a jen u 7,1 % nemocných bez NS ($p < 0,001$). Sekundárního sledovaného ukazatele – ESRD – bylo dosaženo u 11 % nemocných s NS a jen u 3,7 % nemocných bez NS ($p < 0,001$). Počet úmrtí činil 2 % ve skupině s NS a 0,9 % ve skupině bez NS. Přetrvávající NS tedy byl jednoznačně významným rizikovým faktorem zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, a tedy rychlejší progresse CKD. Celkem 24 % nemocných ve skupině s NS vyvinulo SR onemocnění. Spontánní remise byla častěji pozorována u žen a u nemocných, kteří měli normální renální funkci (kreatinin ≤ 100 μ mol/l). Dále byla také pravděpodobnější u skupiny nemocných, u nichž došlo k poklesu proteinurie ≥ 50 % během prvních tří měsíců od stanovení diagnózy. Primárního sledovaného ukazatele nebylo dosaženo ani u jednoho nemocného s NS, který vyvinul SR, a v této skupině se také u méně nemocných vyvinul relaps proteinurie během sledování. Medián do 50% redukce proteinurie byl u nemocných se SR 52 dní a medián do kompletní SR byl 154 dní od stanovení diagnózy.

Autoři své pozorování uzavřeli konstatováním, že přítomnost NS u nemocných s IgAN je rizikovým faktorem pro zhoršování renální funkce a jenom pacienti, u nichž se dosáhne CR či PR (ať již léčbou, či v důsledku SR), mají šanci na stabilizaci renální funkce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie představuje jeden z největších souborů nemocných s IgA nefropatií sledovaných dlouhodobě a analyzujících odděleně podskupinu těch, kteří měli současně i NS. Závěry této observační studie nejsou překvapivé, nicméně opětovně upozornily na skutečnost, která nesmí být v přístupu k těmto nemocným opomíjena. A to je fakt, že navození CR (či alespoň PR a/nebo pokles proteinurie < 1 g/den) je velmi důležitým úkolem, který bychom se měli snažit dosáhnout všemi dostupnými prostředky. Pouze u těch nemocných, u nichž dosáhneme alespoň PR onemocnění, lze očekávat zpomalení poklesu GF a progresse onemocnění. Mnohorozměrná Coxova regresní analýza v této studii ukázala, že nemocní, kteří dosáhli PR onemocnění, měli HR pro zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu až 10krát vyšší než pacienti s CR. V případě NR bylo toto riziko až 200krát vyšší. Tyto výsledky do značné míry odpovídají údajům z jiných studií, kde bylo prokázáno, že proteinurie u nemocných s IgAN < 1 g/den (dosažena spontánně či po imunosupresivní léčbě) je spojena s významně lepším renálním přežíváním (Reich, 2007). Tuto skutečnost potvrdila i recentní studie z Japonska (Moriyama, 2012). I když v této studii byla incidence NS v kohortě skoro 1 000 nemocných jen 4,2 % (na rozdíl od 10,2 % v komentované studii), ukázala, že nemocní s NS mají celkově horší renální přežívání ($p < 0,0001$). Rizikovými faktory progresse byly kromě NS i přítomnost pokročilejších tubulointersticiálních změn (vyšší T skóre v oxfordské klasifikaci) a nepodání léčby KS.

V literatuře se stále diskutuje, zda IgAN s normální renální funkcí a NS je jen určitou variantou IgAN, či zda jde o koincidenci IgAN a MCN, nebo dokonce jen o MCN s depozitivy IgA nejasného významu. Podíl MCN na NS u nemocných v komentované studii

Lze předpokládat jen u části nemocných, proto také značná část pacientů neodpověděla uspokojivě na podávání KS. V renální biopsii byla fúze pedicel podocytů (typická pro MCN) nalezena jen u 45,8 % pacientů s NS. Navíc ve většině případů (91 %) byla v imunofluorescenci kromě IgA pozitivní i depozice C3 složky komplementu, což oboje přispívá k tomu, že základní diagnózou byla IgAN. Lze tedy předpokládat, že přítomnost NS byla způsobena i jinými skutečnostmi (např. přítomností pokročilejších tubulointersticiálních změn či glomerulosklerózou), ale zejména závažností IgAN samotné. K tomuto závěru došli i jiné studie, které vyhodnocovaly renální přežívání u nemocných s IgAN. Make-donští autoři analyzovali data od 40 nemocných s IgAN a zjistili, že v případě závažnějších forem onemocnění spojených s přítomností NS či nutností podávat imunosupresi je horší renální přežívání, které korelovalo pouze s rozsahem tubulární atrofie/intersticiální fibrózy dle oxfordské klasifikace (Grcevska, 2011).

Pokud jde o větší počet SR u nemocných s NS v porovnání s těmi bez NS, lze spekulovat, zda nemohl být do určité míry dán větším počtem nemocných, kteří užívali inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) (95 % vs. 77 %). Ve skupině s NS bylo více i těch, kteří měli duální blokádu RAAS. Vliv této skutečnosti na výskyt SR je sice možný, na druhou stranu asi nelze předpokládat, že by to byl jediný faktor. Přidání inhibitoru ACE či ARB sice může snížit proteinurii o 30–40 % oproti vstupním hodnotám, ale je málo pravděpodobné, že by vedlo k úplnému vymizení NS. Určitou, i když opět asi ne zásadní roli zde mohly hrát rozdíly ve vstupních hodnotách TK mezi skupinami (MAP byl 98,0 ± 10,9 mm Hg ve skupině s NS vs. 91,8 ± 14,5 mm Hg ve skupině bez NS; $p < 0,001$).

Celkově lepší renální prognóza nemocných s NS a CR mohla být způsobena nejen dobrou odpovědí na léčbu a poklesem proteinurie, ale i skutečností, že ve skupině nemocných s PR a NR byla určitá kohorta nemocných, kteří z různých důvodů nedostali KS či jinou imunosupresivní léčbu. Celkem to bylo šest nemocných ve skupině s PR a pět ve skupině NR. Důvody pro nepodání imunosuprese byly různé, například přítomnost dekompenzovaného diabetu, aktivní vředová léze žaludku, aktivní hepatitida B, plicní tuberkulóza či odmítnutí léčby KS.

Větší riziko relapsu NS u nemocných, kteří nedosáhli CR po léčbě, by mohlo být částečně vysvětleno skutečností, že celkem 25 % pacientů bylo léčeno kombinací KS a cyklosporinu A. Cyklosporin A u těchto nemocných účinně snižuje proteinurii, ale po jeho vysazení dochází často k relapsu proteinurie či NS. Jiná imunosupresivní léčba (cyklofosfamid či mykofenolát mofetil) byla podávána jen sporadicky. Zde je vhodné upozornit i na to, že průměrná doba podávání KS byla 288 dní (rozptyl 162–902) ve skupině s CR. Často jsme totiž vystavováni tlaku nemocných či jejich okolí, aby byla léčba KS rychle detrahoována po navození CR či snížení proteinurie. Nemocní jsou ale při příliš rychlé detrakci KS vystaveni riziku časného relapsu NS. Z těchto důvodů je opodstatněné, aby léčba vyššími dávkami KS trvala alespoň tři měsíce a při pozitivní odpovědi byla vysazována v průběhu dalších tří až šesti měsíců.

Literatura

- Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. NEJM 2002;347:738–748.
- Grcevska L, Ristovska V, Nikolov V, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: single centre experience. Priloz 2010;31:7–16.
- Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial. Clin Nephrol 1986;26:174–180.
- Moriyama T, Nakayama K, Iwasaki C, et al. Severity of nephrotic IgA nephropathy according to the Oxford classification. Int Urol Nephrol 2012, epub ahead of print.
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry: remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:3177–3183.
- Sinnassamy P, O'Regan S. Mesangial IgA deposits with steroid responsive nephrotic syndrome: Probable minimal lesion nephrosis. AJKD 1985;5:267–269.

Metabolický syndrom, inzulinová rezistence a renální funkce u nediabetiků

Johns BR, Pao AC, Kim SH. Metabolic syndrome, insulin resistance and kidney function in non-diabetic individuals. Nephrol Dial Transpl 2012; 27:1410–1415.

Četné recentní studie uvádějí, že jedinci s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin. Rizikové faktory se kumulují, event. jejich individuální rizikovost se může výskytem dalších faktorů násobit. Mezi ně patří i inzulinová rezistence, která bývá považována za rizikový faktor jak kardiovaskulární, tak renální morbidit. Výsledky těchto studií vycházejí z měření inzulinové rezistence na základě inzulinémie na lačno. Bohužel, tato metoda neposkytuje validní výsledky, protože její variabilita činí více než 40 %. Navíc byly tyto studie uskutečněny u pacientů s již přítomným onemocněním ledvin, takže změny v inzulinové rezistenci mohly být jak příčinou, tak i následkem snížené funkce ledvin. Autoři komentované studie se proto rozhodli ověřit uvedenou hypotézu jinou metodou měření inzulinové rezistence, a to pomocí inzulinového supresního testu u ještě zdravých jedinců bez přítomného diabetu a poškozené renální funkce. Cílem bylo objasnit, zda existuje přímý vztah mezi významným parametrem metabolického syndromu – inzulinovou rezistencí – a změnami v renální funkci vyjádřené glomerulární filtrací (GF).

V průřezové studii bylo vyšetřeno 574 dosud zdravých jedinců, kteří byli zařazeni do vyšetřovacího programu od roku 2000. U všech byly vyšetřeny základní antropometrické a laboratorní parametry: hmotnost, výška, obvod pasu, krevní tlak, lipidogram, kreatinin a inzulinový supresní test k měření inzulinové senzitivity/rezistence. Renální funkce byla hodnocena dle výpočtového vzorce pro eGF, dále CKD-EPI a MDRD. Test inzulinové senzitivity byl užít v modifikované podobě inzulinového supresního testu, který velmi dobře koreluje s hyperinzulinemickým euglykemickým clampem. Po nočním lačnění byla intravenózně aplikována v průběhu 180 minut infuze octreotidu (0,27 µg/m²/min), inzulinu (32 mU/m²/min) a glukózy (267 mg/m²/min). Plazmatické koncentrace glukózy a inzulinu byly měřeny každých 10 minut mezi 150. a 180. minutou, přičemž byly získány stabilní (steady-state) koncentrace glukózy (SSPG) a inzulinu. Protože hodnoty steady-state plazmatického inzulinu byly u vyšetřovaných jedinců srovnatelné a rychlost podání glukózy byla identická, koncentrace SSPG odpovídá přímému měření inzulinové rezistence: čím vyšší je hodnota SSPG, tím vyšší je inzulinová rezistence u daného jedince. Zařazení jedinci byli rozděleni do tří skupin s cílem hodnocení vztahu mezi inzulinovou rezistencí a renální funkcí, a to na základě vzestupné koncentrace SSPG.

Pro diagnózu metabolického syndromu byla užitá klasifikace dle definice ATP III (2001) doplněná Americkou kardiologickou společností (2005) zahrnující pět základních komponent: 1) obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen, 2) krevní tlak > 130/85 mm Hg či medikamentózní léčba hypertenze, 3) sérová koncentrace triglyceridů > 1,7 mmol/l nebo podávání hypolipidemik, 4) sérová koncentrace HDL cholesterolu < 1,03 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen či hypolipemická léčba a 5) glykémie na lačno > 5,6 mmol/l. Metabolický syndrom v rámci této definice znamená přítomnost alespoň tří z výše uvedených znaků. Sledovaná populace se rozdělila do dvou skupin, z nichž 240 probandů mělo známky metabolického syndromu,

zatímco 334 jedinců tyto známky nemělo. Jedinci s metabolickým syndromem měli signifikantně vyšší hodnoty obvodu pasu, systolického a diastolického krevního tlaku, glykémie na lačno, triglyceridémie a inzulinové rezistence měřené SSPG. Tito jedinci byli v průměru starší (o tři roky) a častěji užívali inhibitory ACE (vše $p < 0,001$). Pokud však jde o srovnání hodnot vypočítané glomerulární filtrace, mírné rozdíly byly pod hranici statistické signifikance. Při individuální rozměrné analýze byla významně signifikantní korelace prokázána pouze mezi faktorem hypertenze a glomerulární filtrace (ve všech výpočtových vzorcích: eGF, GF-EPI, MDRD). K zhodnocení vlivu inzulinové rezistence na renální funkci byla celá kohorta dále rozdělena dle vzestupných hodnot na tři podskupiny. I při tomto dělení byla jedinou průkazně signifikantní korelační veličinou opět hypertenze. Ostatní sledované metabolické parametry měly významnou korelaci pouze v rámci hodnocení MS (tj. včetně hypertenze). Vztah mezi SSPG a eGF nebyl prokázán, neboli inzulinová rezistence nevede přímo k ovlivnění glomerulární filtrace u dosud renálně zdravých jedinců. V tomto závěru se výsledky studie liší od předchozích nálezů měřených v modelu HOMA-IR u nemocných s již přítomnou renální patologií. Limitem studie je již dnes doplněná definice metabolického syndromu, který je v současnosti definován více parametry. A dále nebyly hodnoceny kardiiovaskulární komplikace ve vztahu k renálním. Šlo také o průřezovou studii jedinců s nízkou prevalencí CKD. Také velikost souboru byla podstatně menší než v jiných epidemiologických studiích. Limitem je i to, že probandi nebyli dlouhodobě sledováni, neboli nelze vyloučit změny renálních funkcí v dlouhodobém horizontu (např. sledování mikroalbuminurie).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři studie řeší velmi významnou otázku v současné pandemii metabolického syndromu, a sice zda samotná inzulinová rezistence ovlivňuje přímo renální funkci. V hodnocení jejich výsledků je třeba kriticky vyjít z řady předchozích studií, které definovaly metabolický syndrom a jeho rizika následovně:

Termín metabolický syndrom byl poprvé užít Reavenem (1988), který jej později (1993) definoval jako syndrom zahrnující:

- inzulinorezistenci,
- arteriální hypertenzi, hypertriglyceridémii a diabetes mellitus,
- mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy,
- ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu.

V roce 1999 byla uvedena definice WHO:

1. Základní podmínkou je nález jedné ze tří základních komponent: diabetes mellitus 2. typu nebo snížená tolerance glukózy nebo prokazatelná rezistence na inzulin (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle inzulinémie na lačno).
2. Nález alespoň dvou ze čtyř následujících stavů:
 - abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR] $> 0,85$ u žen a $> 0,90$ u mužů nebo BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$),
 - arteriální hypertenze $> 160/90 \text{ mm Hg}$,
 - mikroalbuminurie $> 20 \text{ ng/min}$ (30 mg/g kreatininu),
 - dyslipidémie: triglyceridy $> 1,7 \text{ mmol/l}$ a HDL cholesterol $< 0,9 \text{ mmol/l}$ u mužů a $< 1,0 \text{ mmol/l}$ u žen.

Podle dnes užívanější definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu má pacient splňovat alespoň tři z následujících pěti kritérií:

- obvod pasu u žen $> 88 \text{ cm}$, u mužů $> 102 \text{ cm}$,
- krevní tlak $> 130/85 \text{ mm Hg}$,
- glykémie na lačno $> 6,0 \text{ mmol/l}$,
- triglyceridy $> 1,7 \text{ mmol/l}$
- HDL cholesterol $< 1,25 \text{ mmol/l}$ u žen a $< 1,0 \text{ mmol/l}$ u mužů

Uvedená kritéria byla v září 2005 dále upravena:

- obvod pasu (limitní hodnoty upraveny dle etnika),
- glykémie na lačno (zprůsněna): $> 5,6 \text{ mmol/l}$.

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět: s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.

Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence je zpočátku mechanismus, kterým se buňky brání přebytečnému množství glukózy. Tato obrana je navozenaablokováním inzulinové signalizace vedené aktivací dráhy přes IRS, PI3K a Akt, která realizuje přesun glukózového transportéru (GLUT4) z intracelulárních vakuol k povrchu buněčné membrány, a tím umožňuje facilitovaný transport glukózy z krevní cirkulace do buněk.

Viscerální tuk (také zvaný centrální nebo abdominální) je metabolicky odlišný od tuku podkožního. Je rezistentní vůči antilipolytickému účinku inzulinu, což umožňuje, aby z něho bylo uvolňováno za určité situace velké množství volných mastných kyselin, jejichž zvýšená koncentrace v krevní cirkulaci pak způsobuje inzulinorezistenci též v játrech a kosterním svalstvu. V játrech dochází dále ke zvýšené glukoneogenezi a ve svazech pak ke sníženému vychytávání glukózy z cirkulace zprostředkované inzulinem. Nadbytek tuku se sám o sobě podílí na vzniku inzulinové rezistence v adipocytech. Když se tukové buňky příliš zvětší, nejsou schopny dále ukládat triglyceridy, které se ve větší míře ukládají v kosterním svalstvu, játrech a β -buňkách pankreatických ostrůvků. To přispívá k rozvoji inzulinové rezistence v těchto orgánech. Obezitogenní prostředí (nadbytek příjmu kalorií a nedostatek pohybu s dalšími škodlivými civilizačními faktory) navozuje chronický stres, na který odpovídá přirozený imunitní systém chronickou zánětlivou reakcí, která přeroste z původně opravných mechanismů do účinků organismu škodlivých a působících v bludném kruhu. Stupeň a závažnost následků podmiňuje genetická predispozice.

Centrální adipozitě, tj. hromadění viscerálního tuku, je přisuzována lipotoxicita. Zvýšený přísun neesterifikovaných mastných kyselin do svalové tkáně navozuje pokles utilizace glukózy pro inhibici klíčového enzymu glykolýzy – fruktokinázy následkem zvýšené koncentrace citrátu. Zároveň je potlačena aktivita pyruvátdehydrogenázového komplexu zvýšenou koncentrací acetyl CoA. Úloha mastných kyselin a poruchy metabolismu lipidů (ukládání ve formě triglyceridů v β -buňkách, v kosterním svalstvu a v játrech) se považují v patogenezi inzulinové rezistence za zásadní. Viscerální tuk také produkuje nadbytek 11p-hydroxysteroiddehydrogenázy 1 (11p-HSD1), což je enzym, který katalyzuje přeměnu inaktivního kortisonu na aktivní kortisol. Glukokortikoidy jak známo, regulují distribuci a metabolismus tuku v těle a intracelulární regeneraci kortisonu ve viscerálním tuku vytváří cyklický proces, podporující centrální adipozitu a zvyšující inzulinorezistenci (viz tab.).

Faktory významné pro diagnózu inzulinové rezistence

Rizikový faktor	Hranice abnormality
Nadváha/obezita	BMI > 25 kg/m ²
Zvýšení koncentrace triglyceridů	> 1,70 mmol/l
Snížení HDL cholesterolu – muži/ženy	< 1,04 mmol/l/< 1,30 mmol/l
Zvýšený krevní tlak	> 130/85 mm Hg
Zátěž glukózou za 2 hodiny	> 7,8 mmol/l
Glykémie na lačno	6,1–6,9 mmol/l
Další rizikové faktory	<ul style="list-style-type: none"> ■ V rodině: diabetes mellitus 2. typu, hypertenze nebo ischemická choroba srdeční ■ Syndrom polycystických ovarií ■ Sedavý způsob života ■ Pokročilý věk ■ Etnická skupina s vysokým rizikem diabetu 2. typu ■ Kardiovaskulární onemocnění

Autoři se snaží ve svém článku lépe definovat význam metabolického syndromu v klinické medicíně. Vzhledem k velkým zkušenostem z epidemiologických studií o vlivu proteinurie na rozvoj kardiovaskulárních komplikací považují však za nutné zpochybnit pojem metabolický syndrom jako jeden nezávislý rizikový faktor. Statistické analýzy dokazují, že je třeba hodnotit jednotlivé faktory, a to i ve vztahu k jejich proměnlivosti. Je škoda, že se článek autorů z tohoto významného pracoviště více nevěnuje dalším faktorům, které jsou nyní dle definice International Diabetic Federation z roku 2005 do definice metabolického syndromu zahrnuty, a to úrovní renální funkce, velikosti proteinurie, ale i přídatným metabolickým poruchám, jako je hyperurikémie, hyperhomocysteinémie či hyperleptinémie. V článku není uvedena významně zvýšená aktivita sympatického nervového systému, neboť ta souvisí jak s hyperinzulinémií, tak s hypertenzí (zvýšená zpětná resorpce Na v proximálním tubulu).

Článek lze přijmout jako zajímavý podnět k přesnějšímu hodnocení významu jednotlivých faktorů metabolického syndromu, ovšem za podmínky, že pomíneme jeho výrazné zjednodušení a poněkud jednostranný pohled.

Literatura

- Pelikánová T. Metabolický syndrom. Vnitř Lék 2003;9:900–906.
 Teplan V, Schück O, Štollová M, Vitko Š. Obesity and hyperhomocysteinemia after kidney transplantation. Nephrol Dial Transpl 2003;18(Suppl 5):v71–v73.
 Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage disease. J Am Soc Nephrol 2004;15(Suppl 1):S81–S84.
 Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Metabolic syndrome: a fata morgana. Nephrol Dial Transpl 2007;22:15–20.

Dopad on-line hemodiafiltrace na mortalitu ze všech příčin a kardiovaskulární prognózu

Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ; for the CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol 2012;23:1087–1096.

U pacientů léčených chronickou intermitentní hemodialýzou (HD) je prokázáno vysoké riziko kardiovaskulární morbidity a mortality, na jehož vývoji se mohou podílet uremické toxiny v hmotnostním pásmu středních molekul (0,5–40 D). Při konvenční HD s nízkoprůtočnými (low-fluxovými) membránami jsou sice látky o nižší molekulové hmotnosti (m.h. < 1,5 kD) odstraňovány transportním mechanismem difuze, avšak látky o vyšší

m.h. se akumulují v organismu. Proto byly v minulosti vyvinuty high-fluxové membrány umožňující odstraňování látek o vyšší m.h. transportním mechanismem konvekce. Rozsah konvektivního transportu je však nejistý a vyšší klinický přínos proti low-fluxovým membránám nebyl ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) prokázán (Eknoyan, 2002; Locatelli, 2009). Míru konvektivního transportu lze významně zvýšit technikou kombinující high-fluxovou HD s ultrafiltrací velkých objemů plazmatické tekutiny – tzv. hemodiafiltrací (HDF). Díky nedávno vyvinutému systému „online“ produkce sterilního substitučního roztoku, jímž došlo ke zlevnění provozních nákladů, lze v současné době při HDF používat vysoké objemy substitučního roztoku, zvýšit intenzitu konvektivního transportu a tím dosáhnout výraznějšího odstranění látek o střední m.h. Výhodnost HDF nad standardní HD nebyla doposud prokázána, avšak realizované RCT zahrnovaly malé počty pacientů (přehledně van der Weerd, 2008). Cílem této RCT s názvem CONTRAST bylo porovnat on-line HDF s low-fluxovou HD z hlediska přežívání pacientů a z hlediska dalších definovaných sekundárních sledovaných parametrů.

Metodika: Studie CONTRAST je RCT, která proběhla na 29 hemodialyzačních střediscích (HDS) v Nizozemí, Kanadě a Norsku. Do studie byli v rozmezí od 6/2004 do 12/2009 zařazeni pacienti starší než 18 let, léčení chronickou intermitentní dialýzou s low-fluxovými membránami déle než dva měsíce. Základní diagnózy byly následující: cévní onemocnění ledvin (29 %), diabetes mellitus (19 %), intersticiální nefritida (9 %), cystické onemocnění ledvin (7 %), multisystémové onemocnění ledvin (4 %), jiné (12 %) či neznámé onemocnění ledvin (8 %). Pacienti léčení chronickou HD byli centrálně randomizováni do skupiny on-line HDF či pokračování low-fluxové HD v poměru 1 : 1. Před zařazením pacienta bylo požadováno dosažení minimální hodnoty single-pool Kt/V pro ureu ($spKt/V_{urea}$) 1,2 ve stabilizovaném stavu. HDF byla realizována v postdiluční variantě s navrženým cílovým objemem konvektivního transportu 6 litrů/h, což odpovídalo 25–33 % filtrační frakce z mimotělního oběhu krve protékajícího rychlostí 300–400 ml/min. Pro HDF byly použity high-fluxové syntetické dialyzátory a pro low-fluxovou HD syntetické low-fluxové dialyzátory. Veškeré výkony byly prováděny s použitím ultračistých dialyzačních roztoků. Při zahájení studie a dále ve čtvrtletních intervalech byly získány údaje o kardiovaskulárním onemocnění, o diabetes mellitus, o medikaci, o cévním přístupu, o dialyzační léčbě a o laboratorních parametrech. U HDF byly získány údaje o průměrném objemu výměny poskytnuté konvektivním transportem. Primárními sledovanými ukazateli studie byla celková úmrtnost ze všech příčin, sekundárním sledovaným ukazatelem byl souhrn fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod, definovaných jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, intervenční výkon na koronárních či na karotických tepnách, cévní intervenční výkony či amputace.

Statistická analýza: Uspořádání studie CONTRAST bylo koncipováno tak, aby bylo možno s 80% statistickou silou prokázat relativní pokles rizika vzniku primárních sledovaných parametrů o ≥ 20 % ve prospěch on-line HDF v porovnání s low-fluxovou HD při oboustranném testování na 5% hladině významnosti alfa.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 714 pacientů (z toho 597 z Nizozemí), kteří byli randomizováni k léčbě online HDF (n = 358) či low-fluxovou HD (n = 356). Všichni pacienti studií ukončili. Malá část pacientů (6,1 %) byla léčena s frekvencí dvě sezení týdně. Zatímco vstupní charakteristiky pacientů obou skupin (HDF a low-fluxové HD) byly obdobné, v některých parametrech se obě

skupiny v průběhu sledování lišily – trvání sezení (delší u HD), průtok krve (vyšší u HDF), $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$ (vyšší u HDF), koncentrace β_2 -mikroglobulinu (nižší u HDF), koncentrace hemoglobinu (vyšší u HDF) a koncentrace fosforu (nižší u HDF). U HDF byl průměrný objem poskytnuté konvektivní léčby 20,7 l/1 sezení. Po průměrné době sledování 3,04 (0,4–6,6) roku byla studie ukončena s tím, že získaná data jsou dostatečná k naplnění předpokládané statistické významnosti. Základním výsledkem studie je zjištění, že incidence celkové mortality nebyla ovlivněna léčebnou metodou. Během HDF byla celková mortalita 121 osob na 1 000 paciento-roků, v porovnání s mortalitou 127 na 1 000 paciento-roků u HD (HR 0,95; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,75–1,20). Z hlediska sekundárního sledovaného ukazatele bylo prokázáno, že počet fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod se významně neměnil u skupin léčených HDF a HD: 127/1 000 paciento-roků u HDF vs. 116/1 000 paciento-roků u HD (HR 1,07; 95% IS 0,83–1,39). Tyto výsledky nebyly ovlivněny dalšími faktory, jako jsou věk, pohlaví, diabetes mellitus, koncentrace albuminu, cévní přístup, reziduální diuréza či délka HD léčby. Statisticky významný rozdíl v primárních sledovaných parametrech studie bylo možno prokázat mezi podskupinou léčenou HDF s nejvyššími objemy konvektivního transportu ($> 21,95$ l) a pacienty léčenými HD (ve prospěch HDF), obdobný trend, avšak bez statistické významnosti, byl dosažen i u sekundárních sledovaných ukazatelů.

Diskuse: Výsledky této studie podobně jako výsledky studií HEMO a MPO neprokázaly klinický dopad konvektivního transportu na celkovou mortalitu či kardiovaskulární příhody, a to přes skutečnost, že při HDF bylo odstraňování látek o vyšší m.h. (dokumentovaná nižšími sérovými koncentracemi β_2 -mikroglobulinu) zřetelně účinnější než u HD. Tuto diskrepanci lze vysvětlit několika různými mechanismy: např. příznivý účinek konvektivního transportu se může projevit až v delším časovém odstupu či pouze při vyšší dávce, nebo lze také spekulovat, že příznivý efekt konvektivního transportu může být blokován odstraňováním některých důležitých látek apod.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Klinika gerontologická a metabolická,
FN Hradec Králové*

Snahy o zlepšení výsledků dialyzační léčby jsou již delší dobu spojeny s představou, že k jejímu dosažení je třeba účinnější odstranění uremických toxinů, rekrutujících se z látek o střední m.h. Moderní technologické úpravy HDF se zavedením on-line tvorby sterilního apyrogenního dialyzátu umožnily výrazně zvýšit konvektivní transport a poskytnout vyšší objemy substitučního roztoku, a tím odstranit množství látek a působků v širokém rozmezí střední a vyšší m.h. Řada prací vyzdvihla účinnost on-line HDF při odstraňování β_2 -mikroglobulinu, fosfátů (Canaud, 2008), při zlepšení hemodynamické stability při dialýze (Locatelli, 2010), dále příznivý dopad HDF na nutriční stav, na prevenci zánětlivého stavu, na odpovídavost na léčbu erythropoetinem aj. (Pedrini, 2011). Ve dvou rozsáhlých klinických studiích zaměřených na porovnání high-fluxové HD a low-fluxové HD se podařilo prokázat přínos high-fluxové HD, spojené s odstraňováním látek o vyšší m.h., pro pacienty dialyzované déle než 3,7 let, pro diabetiky či pacienty se sérovými koncentracemi albuminu < 40 g/l se však nepodařilo prokázat dopad na mortalitu. Proto byly výsledky studie CONTRAST očekávány s mimořádným zájmem, tím spíše, že šlo o první rozsáhlou RCT zaměřenou specificky na porovnání HDF a low-fluxové HD. Podobné studie jsou v současné době v běhu

v několika dalších evropských zemích. Výsledky studie CONTRAST lze na jedné straně vnímat jako určité zklamání, neboť podobně jako ve studiích HEMO či MPO nebyla léčba HDF celkově spojena s nižší mortalitou či s nižším výskytem kardiovaskulárních příhod. Na straně druhé vzbuzují velké naděje výsledky analýzy podskupiny pacientů léčených HDF s vysokými dávkami konvektivní léčby a substitučního roztoku, neboť v této podskupině byla léčba spojena s nižší mortalitou proti low-fluxové HD. Jak výstižně poznamenal M. K. Kuhlman ve svém příspěvku věnovaném studii CONTRAST (Kuhlmann, 2012), zdá se, že na velikosti poskytnuté léčebné dávky skutečně záleží, a to nejen při HD, ale rovněž při HDF. Cílová dávka konvektivního transportu ve studii byla sice stanovena 24 l, avšak reálně bylo v průměru dosaženo jen 20,7 l konvektivního objemu, a u jedné třetiny souboru dokonce jen 18 l a méně. Za této situace se může jevit jako celkem pochopitelné, že pouze vysoké objemy konvektivního transportu se mohly projevit klinicky významnými dopady, spojenými s nižší celkovou mortalitou. Dosavadní analýzy studie však příliš neobjasnily, jakými mechanismy se HDF na celkové mortalitě mohla uplatnit. Ačkoli řada sledovaných parametrů vyzněla ve prospěch skupiny s HDF v porovnání s HD a bylo možno pozorovat tendenci k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod u HDF, nedosáhl tento rozdíl v hlavních sekundárních parametrech statistické významnosti. Je tedy zřejmé, že ačkoli některé aspekty studie CONTRAST budí naději a mohou být interpretovány ve prospěch HDF, je pro jednoznačnější průkaz přínosu konvektivního transportu nutno vyčkat výsledku dalších klinických studií.

Literatura

- Canaud B, Chenine L, Henriet D, et al. Online hemodiafiltration: a multipurpose therapy for improving quality of renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2008;161:191–198.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–2019.
- Kuhlmann MK. On-line hemodiafiltration: not a self-fulfilling prophecy. *JASN* 2012;23:974–975.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645–654.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798–1807.
- Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, et al. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000;58:2155–2165.
- Van der Weerd NC, Penne EL, van den Dorpel MA. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:438–443.

Low-flux dialýza a konvektivní metody mají srovnatelný vliv na anémii

Locatelli F et al. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*; first published online May 23, 2012 doi:10.1093/ndt/gfs117

Relativně rozsáhlá (27 dialyzačních center, 146 pacientů) randomizovaná italská studie s názvem CONVESTUDY byla zahájena v roce 2003. Sledovala po dobu dvou let hemodynamickou stabilitu (primární cíl) osob léčených „low-flux“ dialýzou (HD) v porovnání s jedinci léčenými on-line hemofiltrací (HF) či on-line prediluční hemodiafiltrací (HDF, obě on-line metody jsou dále společně označené jako konvektivní metody). Méně symptomatických hypotenzí se vyskytlo při konvektivních metodách. Podrobnosti zájemci nalezenou na webu *Journal of the American Society of Nephrology*, kde je článek volně přístupný (Locatelli F,

2010). V rámci CONVESTUDY byly předem definovány a posléze vyhodnoceny též druhotné cíle. Mezi nimi figuroval také vliv HD a konvektivních metod na koncentraci hemoglobinu a na vnímavost pacientů k léčbě látkami stimulujícími erytropoézu (ESA). Komentovaná studie se věnuje právě vývoji anémie a spotřebě ESA.

Autoři vycházeli z hypotézy, že konvektivní metody jsou fyziologičtější a účinnější než HD a mají vysoký potenciál odstraňovat střední a velké molekuly včetně inhibitorů erytropoézy. To s sebou nese teoretický předpoklad účinnější kontroly anémie. Odpověď pacienta na ESA autoři charakterizují pojmem „rezistence k ESA“, čímž rozumějí poměrně krkolomnou jednotku: týdenní dávku ESA přepočtenou na kg hmotnosti pacienta a vztáženou na koncentraci hemoglobinu v krvi (v originále: IU/week/kg \times g/dL of Hb). Užívány byly všechny ESA na tehdejšímu trhu, tj. epoetin α , darbepoetin α (přepočet na IU faktorem 200) a epoetin β . Zařazeno bylo celkem 146 prevalentních pacientů dialyzovaných před studií tři roky (medián). Po dvouměsíční adaptační periodě (run-in, všichni na HD) byli nemocní randomizováni do větve pokračující v HD (70 osob) nebo do větve s konvektivní metodou (HF mělo 36 a HDF 40 nemocných). Plánovaná doba sledování byla dva roky, což reálně splnilo 98 osob (67 %), 15 osob zemřelo, 13 bylo transplantováno a 20 bylo vyřazeno z jiných důvodů. Vstupní podmínkou byla anurie, resp. diuréza < 200 ml/24 hodin, průměrný věk byl 64 let a hmotnost 64 kg (vyloučeny byly osoby starší 80 let a s hmotností vyšší než 90 kg). Průměrná bazální koncentrace hemoglobinu byla 115 ± 13 g/l, medián dávky ESA 6 000 IU/týden, přičemž ESA dostávalo 89,7 % nemocných, z toho 80 % i.v. Celkem 53,4 % osob bylo léčeno i.v. a 2,7 % p.o. přípravkem obsahujícím železo. Saturace transferinu byla 27 %, ferritinu 382 ng/ml (mediány). V průběhu sledování pokračovali pacienti v léčbě anémie i komorbidit dle platných doporučení (EBPG a KDOQI). Všichni pacienti měli ultračistý dialyzační roztok, jehož kvalita byla každý měsíc kontrolována. Dávka dialýzy byla hodnocena jako eKt/V výpočtem dle Daugirdase a činila $1,28 \pm 0,20$. Objem substitučního roztoku byl u HF 60,4 l (medián, odpovídá 106 % suché hmotnosti), u HDF 39,9 l (64 % suché hmotnosti).

Studie neprokázala odlišnosti ve vlivu HD a konvektivní metody na koncentraci hemoglobinu ani na rezistenci vůči ESA. Koncentrace hemoglobinu i dávka ESA byly v porovnávání souborech stabilní, ale se značným rozptylem hodnot jak v rámci jednotlivých měření (prováděna měsíčně), tak v čase. V mnohorozměrné analýze se autoři pokusili identifikovat faktory predikující koncentraci hemoglobinu a rezistenci k ESA. Nejsilnějším prediktorem koncentrace hemoglobinu se ukázalo být participující dialyzační centrum ($p < 0,001$), dále dávka ESA (vyšší dávka asociovaná s nižší koncentrací hemoglobinu) a diagnóza polycystické choroby ledvin (polycystóza spojená s vyšší koncentrací hemoglobinu, což je známý fenomén). Deplece železa definovaná jako saturace transferinu < 20 % a koncentrace ferritinu < 100 ng/ml naopak nepredikovala nízkou koncentraci hemoglobinu ($p = 0,83$). Pokud se týče rezistence k ESA, opět byl nejsilnějším prediktorem efekt dialyzačního centra ($p < 0,001$) a dále ferritin (vyšší koncentrace asociovaná s větší rezistencí k ESA, $p = 0,03$; ferritin zde reprezentuje spíše marker zánětu než zásobního železa). Saturace transferinu ani hodnota CRP nepredikovaly úroveň rezistence vůči ESA.

Autoři se v diskusi vyjadřují ke zjištěným výsledkům, zejména k „vlivu dialyzačního centra“ na koncentraci hemoglobinu a na rezistenci k ESA. Konstatují, že navzdory existujícím směrnicím pro léčbu anémie a proklamacím účastníků studie o postupu podle nich, existuje značná heterogenita v jejich reálné implementaci

do praxe. V tom vidí autoři zároveň užitečnost studie a důvod k sebereflexi a zamyšlení. Z výsledků mnohorozměrné analýzy však autoři nedokázali identifikovat, co konkrétně dělala centra vykazující nízkou koncentraci hemoglobinu a vysokou rezistenci k ESA špatně. To není překvapivé zjištění, protože na jedno centrum připadlo pouze 5–6 pacientů. Zdánlivý paradox, že vysoká dávka ESA je spojena s nízkou koncentrací hemoglobinu, je potvrzením známé skutečnosti. Špatná odpověď vede lékaře ke zvyšování dávky ESA, ale ne vždy je dostatečné úsilí věnováno identifikaci a odstranění příčiny rezistence (skrytý zánět, nádor, krevní ztráta atd.), případně problém prostě odstranit nelze. Autoři si uvědomují slabiny své studie, zejména tu skutečnost, že léčba ESA nebyla nezávisle řízena. Příčinou neprůkaznosti rozdílů mezi HD a konvektivní metodou (KM) může být to, že nejen intervenovaná (KM), ale i kontrolní (HD) skupina byla dialyzována vysoce efektivně jak co do kvantity (eKt/V), tak i kvality (ultračistý dialyzát). Jako silné stránky své studie uvádějí prospektivní uspořádání a skutečnost, že on-line HF dosud nebyla podobné analýze nikdy podrobená.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN, Pízeň

Nedostatek erythropoetinu je bez debat klíčovou příčinou anémie dialyzovaných osob. Anémie při selhání ledvin má však jistě komplexnější pozadí a je namístě identifikovat další faktory, které k chudokrevnosti přispívají, nebo ji naopak zlepšují. Vliv dialyzační techniky a taktiky na anémii je zkoumán dlouhou dobu. Ifudu se spolupracovníky publikovali v NEJM už před 16 lety důkaz, že zvýšení dávky dialýzy (vzestup URR z 61 % na 72 %) zlepší anémii (Ifudu O et al., 1996). Několik menších studií zejména s vakovými HDF a HF naznačovalo, že konvektivní metody mohou rovněž zlepšovat anémii. Byla to i naše zkušenost z doby před 12 lety se speciální vakovou HDF metodou, bezacetátovou biofiltrací, při níž klesla spotřeba ESA a zlepšily se parametry nutrice (Eiselt J et al., 2000). V souhrnu je třeba uvést, že výsledky srovnávacích studií s HD a konvektivními metodami poskytly ve vztahu k anémii rozporné výsledky. Zda má významný vliv propustnost dialyzační membrány při jejím stejném chemickém složení, jsme testovali prostřednictvím HD s „high-flux“ a „low-flux“ polysulfonovými membránami. Vliv propustnosti membrány na anémii jsme neprokázali (Opatrný et al., 2002). Je zřejmé, že v dialyzační technice vstupuje do hry řada faktorů a podchytit vliv jednoho z nich (a odfiltrovat matoucí efekt ostatních) je krajně obtížné. Problém vztahu anémie ke konvekci, difuzi, membráně, dialyzační dávce v oboru malých a středních molekul stále není vyřešen.

Konvektivní metody prošly kvalitativním vývojem a mají ve světě velmi rozdílné uplatnění. Původní vakové metody byly de facto „převálcovány“ novou on-line technologií výroby substitučního roztoku, která je levnější a robustnější. Moderní dialyzační přístroje umožňují kontinuálně vyrábět z vody, iontového koncentráta a bikarbonátového prášku přímo u lůžka pacienta až 100 litrů roztoku pro jednu proceduru, tedy řádově více, než s čím operovaly vakové metody. Vyrobený roztok má kvalitu infuzního roztoku, a lze jej tudíž užít nejen jako roztok dialyzační, ale bez obav jej můžeme pacientovi podat nitrožilní infuzí jako substituci za odstraněnou tekutinu. V Evropě jsou on-line konvektivní metody hojně používány. Naopak Spojené státy americké doposud konvektivní metody prakticky ignorují. On-line HF a HDF nebyly nikdy povoleny, v úvahu přicházely

pouze metody vakové a ty se jakožto příliš drahé v USA prakticky nepoužívaly. Teprve v dubnu 2012 získal zatím jediný výrobce (Nephros, Inc.) od FDA povolení užívat v USA svůj on-line HDF systém (Dokument FDA, 2012).

Komentovaná studie porovnávající HD (nejsou uvedeny ani typ „low-flux“membrány, ani obecná charakteristika, zda šlo o regenerovanou či substituovanou celulózu nebo syntetickou membránu) a on-line konvektivní metodu (plně syntetická membrána, blíže nespecifikováno) vznikla v Itálii. Itálie má tradici v minulosti hojného užívání vakových konvektivních metod (AFB, PFD a další) a v současnosti se zde uplatňují i on-line konvektivní metody. Navzdory tradici a širokému zázemí byl nábor pacientů svízelný a z plánovaného minima 246 osob jich bylo zařazeno jen 146! Participovalo na ní 27 italských dialyzačních středisek. Podrobnosti o uspořádání studie najde čtenář v *Nephrology Dialysis Transplantation* (Bolasco P et al., 2003). Slabý zájem o zařazování pacientů autoři vysvětlují konkurenčním bojem jednotlivých studií o dialyzované pacienty. Paralelně totiž běžely náborů do dalších studií, jež byly, na rozdíl od této komentované, finančně podporovány technologicko-farmaceutickým průmyslem. Přesto je tato studie svým uspořádáním účtyhodná a přinesla prioritní poznatky. Autoři neprokázali rozdíl mezi HD a konvektivní metodou v účinku na koncentraci hemoglobinu ani na spotřebu ESA. Z charakteristiky souboru vyplývají některá úskalí, a to selekční bias a efekt malého souboru. Velmi vysoký index eKt/V byl dosažen proto, že byli vybíráni pacienti s nízkou tělesnou hmotností. V průměru měli pacienti hmotnost 64,1 kg (zcela vyřazeny osoby s hmotností > 90 kg), proto bylo možné dosáhnout vysoké eKt/V v krátkém dialyzačním čase (3–4,5 h). Průměrná hmotnost pacientů např. v našem středisku je 76 kg a procedury by u nich musely být podstatně delší. Zejména to platí v případě HF, navíc při anurii, která byla vstupní podmínkou. Jak by vypadaly výsledky u hmotnějších pacientů, nevíme; lze spekulovat, že by profitovaly osoby léčené konvektivními metodami, jež jsou výborně tolerovány i při nižších indexech Kt/V. Negativní výsledek studie ve smyslu neprokázaného přínosu z konvektivní metody může být dán i statistickou chybou druhého druhu – rozdíl možná existuje, ale malý soubor neměl statistickou sílu jej prokázat.

Důležitým poznatkem byl silný průkaz vlivu dialyzačního centra na koncentraci hemoglobinu i na rezistenci k ESA. Je pravděpodobné, že centra přistupovala k vyšetřování a léčbě anémie různě. Platil závazek postupovat podle platných směrnic (EBPG a KDOQI), ale nebyla organizována žádná průběžná centrální supervize či kontrola postupů. Na obranu center je nutno uvést, že úplná standardizace léčby anémie je v populaci dialyzovaných nemožná, protože každý pacient je jiný. V řadě složitých případů nelze všechny příčiny kolísání koncentrace hemoglobinu a rezistence k ESA ani exaktně identifikovat, natož odstranit. Potom je snaha zvýšenou dávkou ESA přimět krvetvorbu alespoň k částečné odpovědi zřejmě oprávněná. Nelze stanovit paušální limit, odkdy už nemá smysl ESA zvyšovat či kdy je dokonce namíste ESA vysadit pro neúčelnost.

Přestože se v komentované studii nepotvrdil pozitivní efekt konvektivních metod na kontrolu anémie dialyzovaných osob, jsou konvektivní metody nadále považovány za perspektivní způsob náhrady funkce ledvin. Mají vysoký léčebný potenciál, navíc jsou nemocnými výborně tolerovány. Tvrdá mortalitní data na jejich podporu nejsou v současnosti k dispozici. Současně je třeba zachovávat metodickou skepsi a pamatovat na to, že eliminační potenciál konvektivních metod je neselektivní. Tudíž se paralelně s toxiny ztrácí i látky pro organismus užitečné, což může přinést

konvektivních metod neutralizovat. Zda je tento fenomén klinicky relevantní a či je ovlivnitelný, nevíme. I tímto směrem se ubírají další výzkumné aktivity.

Literatura

- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798–1807.
- Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;334:420–425.
- Eiselt J, Racek J, Opatrný K Jr, et al. The effect of hemodialysis and acetate-free biofiltration on anemia. *Int J Artif Organs* 2000;23:173–180.
- Opatrný K Jr, Reischig T, Vienken J, et al. Does treatment modality have an impact on anemia in patients with chronic renal failure? Effect of low- and high-flux biocompatible dialysis. *Artif Organs* 2002;26:181–188.
- Dokument FDA, 2012. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K112314.pdf
- Bolasco P, Altieri P, Andrulli S. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 7):vii50–54.

Sevelamer snižuje koncentraci FGF-23 a zlepšuje endoteliální funkci – pilotní klinická data

Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:177–185.

V této randomizované otevřené prospektivní studii autoři srovnávali vliv dvou vazáčů fosfátů – sevelameru a kalcium acetátu – na koncentraci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) a na endoteliální funkci u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 4 a s hyperfosfatémií (celkem 100 osob, 47 léčených sevelamerem, 53 léčených kalcium acetátem). Studijní medikace byla podávána osm týdnů. Vstupní koncentrace fosforu v séru byla u všech participujících > 1,78 mmol/l (5,5 mg/dl). Vyřazovacími kritérii byl diabetes mellitus, kalcémie > 2,75 mmol/l, ischemická choroba srdeční, kouření, užívání statinů, inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a vitamínu D (všechny tyto faktory mohou mít vliv na funkci cévní stěny).

Východiskem studie byly dosavadní poznatky o FGF-23 a o souvislostech poruchy fosfátového metabolismu s endoteliální dysfunkcí. Fibroblastový růstový faktor 23 je v současné době předmětem zájmu nejen pro svůj fosfaturický účinek, ale i pro inhibici 1 α -hydroxylázy a pravděpodobně řadu dalších biologických rolí. Mimo jiné souvisí s poruchou reaktivity cévní stěny a s aterosklerózou tepen, a to jak u osob s normální funkcí ledvin, tak i u pacientů s CKD (Yilmaz, 2010).

Předchozí studie ukázaly, že sevelamer snižuje koncentraci FGF-23. Kromě poklesu FGF-23 dochází i ke zlepšení endoteliálních funkcí (a to dokonce nezávisle na poklesu fosfatémie) (Caglar, 2008).

Endoteliální funkce byly hodnoceny podle odpovědi na dva standardizované vazodilatační podněty: obnovení průtoku krve po předchozím zaškrcení brachiální arterie manžetou (tzv. flow-mediated vasodilatation) a na podání nitroglycerinu. Flow-mediated vazodilatace je závislá na funkci endotelu, nitroglycerinem vyvolaná dilatace není endotel-dependentní. Vyšetření bylo provedeno před zahájením léčby vazáči a opakováno po osmi týdnech. Pro všechna měření byl určen jeden vyšetřující, který nebyl obeznámen s typem podávaného vazáče.

Primárním cílem, resp. primární sledovanou proměnnou (outcome), byla změna endoteliální funkce, vyjádřená jako stupeň vazodilatace v odpovědi na předchozí zaškrcení arteria brachialis (flow-mediated). Sekundárním sledovaným ukazatelem byla změna sérové koncentrace FGF-23 na konci sledování.

Při podávání vazačů fosfátů se fosfatémie snížila v obou studijních ramenech. Pokles fosfatémie byl výraznější při léčbě sevelamerem ($p < 0,001$), avšak autoři sami upozorňují, že dávky sevelameru a kalcium acetátu nebyly ekvipotentní.

Vazodilatace v odpovědi na průtok krve se zvýšila z 6,1 % na 7,1 % ($p < 0,001$) u léčených sevelamerem, zatímco při léčbě kalcium acetátem žádná změna nenastala (6,0 % před léčbou i po ní). Koncentrace FGF-23 se snížila o 27 % při léčbě sevelamerem, zatímco při podávání kalcium acetátu mírně stoupla (o 3,5 %). Rozdíl mezi skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$). Vazodilatace po podání nitroglycerinu zůstala v obou podskupinách nezměněna.

Při vstupním vyšetření byla zjištěna silná inverzní korelace mezi sérovou koncentrací FGF-23 a endotel-dependentní vazodilatací ($r = -0,58$; $p < 0,001$). Inverzní korelace, byť méně výrazná, byla zjištěna mezi funkcí endotelu a sérovými koncentracemi fetuinu A a také hsCRP.

Při kombinované analýze výsledků bylo zjištěno, že zlepšení vazodilatace bylo spojeno se změnou (poklesem) FGF-23, dále s poklesem CRP a se vzestupem fetuinu A v séru. Koncentrace hsCRP v sevelamerové větvi klesla o 39 % (z 18 na 10 mg/l), při léčbě kalcium acetátem se nezměnila.

Koncentrace PTH (orientačně průměr kolem 150 pg/ml) se nezměnily. Koncentrace fetuinu A se při léčbě sevelamerem zvýšila z 0,30 g/l na 0,40 g/l (nárůst průměrně o 32 %), při léčbě kalcium acetátem změna nenastala.

Autoři uzavírají, že jejich nálezy jsou kompatibilní s hypotézou, že vysoké koncentrace FGF-23 mohou přispívat k vaskulární dysfunkci u pacientů s pokročilým stadiem CKD.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Sevelamer je v klinické praxi užíván jako nevstřebatelný a nekovový vazač fosfátů již přibližně 15 let. V posledních několika letech se objevují zprávy, že kromě úpravy hyperfosfatémie má či může mít i další účinky, zejména metabolické. Prokazatelně snižuje koncentraci lipidů (viz například známá studie Treat to Goal z roku 2002). Tento pokles pravděpodobně nastává v důsledku vyvážení žlučových kyselin. Jsou popsány i další metabolické účinky a autoři se zaměřili na možnou spojitost mezi metabolickými a funkčními změnami, konkrétně na možné ovlivnění funkce endotelu. Skutečně ukázali, že na rozdíl od kalciových vazačů se při léčbě sevelamerem zlepšila roztažitelnost cévní stěny.

Nálezy je však třeba hodnotit opatrně, neboť soubor pacientů je malý i doba sledování je krátká. Autoři sami píší, že jejich pozorování je třeba považovat za vytvoření určité možnosti, hypotézy, kterou teprve ověří další studie.

Na druhou stranu práce zaujme pečlivostí svého zpracování a rozsahem měřených dat. Vyšetření vazodilatace je náročné, byť pro pacienta neinvazivní, a získaných dvě stě výsledků jistě již představuje možné východisko pro hodnocení eventálních změn.

Za určitou kuriozitu lze považovat délku doby, po kterou studie probíhala. I když vlastní sledování jednotlivého pacienta trvalo osm týdnů, celá studie trvala pět let. Důvodem byla vstupní koncentrace fosfátů. I když ve stadiu CKD4 je glomerulární filtrace snížena na méně než čtvrtinu fyziologické hodnoty, fosfatémie dlouho zůstává zachována (ovšem za cenu vzestupu PTH a FGF-23). Pacienti, kteří nakonec vstupní kritéria splnili, měli koncentrace FGF-23 i PTH zvýšené.

Vysoké koncentrace FGF-23 jsou prognosticky nepříznivé (a to dokonce bez ohledu na fosfatémii). Toto bylo publikováno na velkém souboru s dostatečnou dobou sledování (Gutierrez, 2008). V této publikaci však byla doložena spojitost, ale nebyla zkoumána kauzalita. Nyní přibyla další informace o možné spojitosti poruchy metabolismu fosfátů, resp. zvýšené koncentraci FGF-23 a poruše funkce cévní stěny. Strategie, které koncentraci FGF-23 sniží, by mohly endoteliální funkci upravit. Zda tomu tak bude při léčbě sevelamerem, je třeba teprve ověřit.

Literatura

- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:679–685.
- Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-A concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:61–68.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1998;359:584–592.

Dlouhodobé výsledky studie ZEUS

Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, Wüthrich RP, Scheidl S, May C, Paulus EM, Mühlfeld A, Wolters HH, Pressmar K, Stahl R, Witzke O; on behalf of the ZEUS study investigators. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 2012;12:1528–1540.

Zatímco inhibitory kalcineurinu (CNI) chrání transplantovaný orgán před rejekcí, jejich dlouhodobá léčba je spojena se vznikem nefrotoxicity, kardiovaskulárních komplikací a nádorů. Několik klinických studií zjišťovalo účinnost inhibitorů mTOR (sirolimu a everolimu) jako náhradu CNI. Poznatky ze současných studií hovoří o vyšším riziku rejekce, pokud jsou inhibitory mTOR jako náhrada za CNI užity ihned po transplantaci ledviny. Proto takováto léčba není běžně doporučována. Místo toho je více pozornosti věnováno režimům využívajícím inhibitory mTOR a nízké dávkování CNI a nebo režimům, kdy inhibitory mTOR nahrazují CNI po uplynutí kritického potransplantačního období, kdy je riziko akutní rejekce vyšší. Ukončení podávání CNI po tomto kritickém období tak může pomoci zabránit vzniku chronických intersticiálních změn, které CNI způsobují. Byla provedena řada studií s konverzí CNI za inhibitory mTOR ve třech nebo šesti měsících po transplantaci, ale dlouhodobé výsledky těchto režimů nejsou známy.

Studie ZEUS byla otevřená multicentrická studie ve které bylo 300 nemocných randomizováno k pokračování léčby cyklosporinem A nebo místo cyklosporinu A k léčbě everolimem 4,5 měsíce po transplantaci ledviny. Jednoroční výsledky již byly publikovány a nyní jsou zde prezentovány výsledky po dvou a třech letech extenze studie.

V této studii byli všichni nemocní léčeni s indukční imunosupresí s basiliximabem, mykofenolátem sodným (Myfortic) a steroidy. Cyklosporin A byl v rameni s everolimem eliminován v průběhu čtyř týdnů. Koncentrace cyklosporinu A byly udržovány mezi 100–150 ng/ml od šestého měsíce po transplantaci. Sledování nemocných bylo protaženo o další dva roky a při kontrolních návštěvách byly zaznamenány běžné klinické údaje.

Z 300 randomizovaných nemocných dokončilo 12 měsíců studie 269 nemocných, 131 ve skupině s cyklosporinem a 138 ve skupině s everolimem. Z 24měsíčního sledování byla získána kompletní data od 264 nemocných a z 36měsíčního sledování od 253 nemocných.

Původní imunosupresivní režim, ke kterému byli nemocní randomizováni, byl na konci sledovaného období používán u 54 % nemocných randomizovaných k léčbě everolimem a u 65,5 %

nemocných randomizovaných k léčbě cyklosporinem. CNI byly do léčby vráceny u 24,5 % ve 24 měsících a u 28,4 % nemocných randomizovaných k léčbě everolimem. Údolní koncentrace everolimu byla ve 24. měsíci 6,9 a ve 36. měsíci 5,8 ng/ml, což bylo pod doporučené dávkování. U 46 nemocných, u kterých bylo podávání everolimu ukončeno, byla před jeho vysazením údolní koncentrace 6,5 ng/ml. Ze 145 nemocných léčených cyklosporinem A, bylo deset nemocných převedeno na léčbu s tacrolimem a deset nemocných bylo převedeno na léčbu inhibitory mTOR. Glomerulární filtrace ve 24. měsíci byla u nemocných randomizovaných k léčbě everolimem o 7,8 ml/min vyšší než u randomizovaných k léčbě cyklosporinem a ve 36. měsíci byl rozdíl 7,3 ml/min. Podobné rozdíly byly pozorovány také ve skupinách nemocných skutečně léčených přípravkem, ke kterému byly určeny randomizací. Pokud byli nemocní převedeni z určené terapie na jinou, rozdíly v glomerulární filtraci nebyly pozorovány. Nemocní léčení everolimem měli vyšší proteinurii ve 24. měsíci (0,47 g vs. 0,14 g/den) i ve 36. měsíci (0,44 vs. 0,14 g/den). Na druhou stranu podíl pacientů se signifikantní proteinurií > 1 g byl u everolimu 5,8 % a u cyklosporinu 4,2 %. Biopticky potvrzené akutní rejeckce byly od randomizace do 36. měsíce signifikantně vyšší ve skupině s everolimem (13 % vs. 4,8 %), většina rejeckcí byla mírná a vyskytla se během prvního roku studie. Selhání dvou štěpů během 36měsíčního sledování bylo zaznamenáno jak ve skupině s everolimem, tak i s cyklosporinem. Podobně tři nemocní v každé skupině zemřeli během 36měsíčního sledování. Třináct malignit bylo zaznamenáno během celého období, osm malignit bylo zaznamenáno ve skupině s cyklosporinem a šest malignit u nemocných léčených everolimem. Výskyt infekčních komplikací byl v obou ramenech podobný, stejně jako četnost hospitalizací. Nebyl pozorován rozdíl v hodnotě krevního tlaku ani v koncentraci hemoglobinu. Nižší počet leukocytů byl pozorován u nemocných s everolimem, ale leukopenie byla vzácná.

Tato studie ukázala, že změna imunosuprese z cyklosporinu na everolimus 4,5 měsíce po transplantaci ledviny vede ke zlepšení renální funkce štěpu, které přetrvává tři roky. Tato změna imunosuprese je spojena s vyšším výskytem lehčích akutních rejeckcí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Inhibitory mTOR jsou imunosupresiva používaná v transplantaci medicíně v České republice od roku 2000. Sirolimus (rapamycin) a jeho derivát everolimus (40-hydroxyethyl rapamycin) se používaly v rozličných imunosupresivních kombinacích.

Inhibitory mTOR byly původně indikovány pro kombinační léčbu s cyklosporinem. Brzy se ukázalo, že tato kombinace je velmi účinná ve svém imunosupresivním potenciálu, ale je také spojena s větší toxicitou, včetně nefrotoxicity, a proto byly následně doporučovány podstatně nižší dávky. Otázku, zdali je možno léčit od počátku bez CNI, zodpověděla studie Symphony, ve které skupina léčená jenom sirolimem a mykofenolát mofetilem měla vyšší výskyt akutních rejeckcí a horší přežití štěpů (Ekberg H et al., 2007). Proto se nyní považuje nejlepší větev ze studie Symphony za referenční, tedy indukce s basiliximabem, vyšší dávkování MMF a nízké dávkování tacrolimu spolu se steroidy. Nicméně u některých nemocných může být výhodné změnit léčbu z CNI na inhibitory mTOR. Léčba sirolimem má v současnosti určité zdůvodnění u všech nemocných s anamnézou malignity a u těch nemocných, kdy byla malignita zjištěna po transplantaci. Důvodem jsou protinádorové vlastnosti sirolimu. Ty byly ověřeny u pokročilého renálního karcinomu, Kaposiho sarkomu a potransplantačních lymfoproliferací. Deriváty sirolimu jsou

předmětem mnoha onkologických studií. Je ale třeba poznamenat, že neexistují prospektivní randomizované studie, a tudíž jde pouze o doporučení založená na zkušenosti. Předpokládá se, že takováto léčba bude úspěšná i u všech novotvarů, jejichž růst je řízen signalizací k mTOR. Mezi takové patří tumory při tuberózní skleróze, lymfangioleiomyomatóze a dalších vzácných onemocněních. Role inhibitorů mTOR u kožních nádorů se zdá být nadějná, nejde ovšem o léčbu nádoru, ale o odložení rozvoje nebo progresu tumoru (Campbell SB et al., 2012).

Otázku, jak pacienty převádět z léčby založené na CNI na inhibitory mTOR, řešilo několik studií. Studie CONVERT například prokázala, že změnu je třeba provést pouze u nemocných, kteří nemají signifikantní proteinurii a glomerulární filtraci > 40 ml/min/1,73 m² (Schena FP et al., 2009), jinak není dosaženo dobrých výsledků. Klinické zkušenosti ale svědčí o vyšším výskytu rejeckcí, když je změna provedena příliš brzy. Ve studii ZEUS byli z léčby založené na CNI převáděni na inhibitory mTOR nemocní průměrně po 4,5 měsíce, což lze hodnotit jako velmi brzy. Randomizováni ale byli nemocní se stabilní funkcí štěpu, bez rejeckcí. Přesto byl následný výskyt rejeckcí po převodu i v populaci nemocných s nízkým imunologickým rizikem signifikantně vyšší. Autoři studie uvádějí, že je to nízká cena za lepší renální funkci. To ale nemusí být zcela přesné. U nemocných, kteří byli převedeni z inhibitorů mTOR na jinou léčbu, již žádné rozdíly v glomerulární filtraci pozorovány nebyly. Zjevně šlo o nemocné, u kterých byla verze spojena s výskytem rejeckcí nebo s dalšími komplikacemi. Je jisté, že zlepšení glomerulární filtrace je důsledkem eliminace prerenální vazokonstrikce aferentní arterioly, podobné zlepšení je pozorováno ve všech studiích, kde byl cyklosporin nebo tacrolimus vyřazen z léčby. Zbývá tak zodpovědět otázku, kolik dalších pacientů bude postupně převáděno na jinou medikaci pro selhání účinnosti terapie bez inhibitorů kalcineurinu. O tom, že zbylí nemocní budou mít výtečnou renální funkci, není třeba pochybovat. Lepší identifikace nemocných, kteří by mohli mít dlouhodobě prospěch z léčby everolimem (a MMF se steroidy), by mohla pomoci k širšímu rozšíření léčebného postupu navrženého touto studií. Právě pro selhání účinnosti a nežádoucí účinky se totiž výše komentovaný postup prakticky nikde nepoužívá.

Literatura

- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–2575.
- Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant* 2012;12:1146–1156.
- Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT Trial. *Transplantation* 2009;87: 233–242.

Objem extracelulární tekutiny a úroveň glomerulární filtrace u 1 878 zdravých potenciálních dárců ledviny: vliv věku, pohlaví, obezity a měření

Peters AM, Perry L, Hooker C, et al. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate in 1878 healthy potential renal transplant donors: effect of age, gender, obesity and scaling. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27:1429–1437.

Cílem komentované studie bylo posoudit vliv věku, pohlaví, obezity a korekčních faktorů měření na zjištěné hodnoty glomerulární filtrace a objem extracelulární tekutiny u zdravých potenciálních dárců ledvin k transplantaci. V retrospektivní

multicentrické studii bylo vyšetřeno celkem 1 878 zdravých jedinců (z toho 819 mužů) z 15 center ve Velké Británii, kteří se nelišili z hlediska věku a BMI. Renální funkce (GF) byla hodnocena pomocí izotopových metodik (ve 14 centrech Cr-51-EDTA a v jednom centru Tc-99m-DTPA) a získané hodnoty byly adjustovány na tělesný povrch (BSA) a tukuprostou svalovinu (lean body mass, LBM) vypočtené z hodnot tělesné výšky a hmotnosti. Hodnota GF byla dále v jednodokompartmentové korekci vztažena k objemu extracelulární tekutiny (ECV) a vyjádřena jako poměr GF/ECV.

Ze získaných výsledků bylo zřejmé, že hodnota ECV nebyla v tomto souboru závislá na věku, zatímco hodnota GF se s věkem snižovala. Pokles GF byl rychlejší u žen než u mužů. Hodnota GF/BSA byla vyšší u mužů, ale hodnoty GF/ECV a GF/LBM byly vyšší u žen. Mladé ženy (mladší než třicet let) měly vyšší GF než mladí muži, zatímco v kategorii osob starších 65 let byly tyto nálezy obrácené. Nebyl zjištěn rozdíl hodnot GF u obézních (BMI > 30 kg/m²) a neobézních mužů. Obézní ženy však měly nižší hodnoty GF než ženy neobézní a byla zjištěna negativní korelace mezi GF a společným faktorem – BMI a procentem tuku v těle. Pokles GF v závislosti na věku nebyl rychlejší u obézních osob obou pohlaví ve srovnání s neobézními. Poměr ECV/BSA byl vyšší u mužů, zatímco ECV/LBM byl vyšší u žen. Poměr ECV/tělesná hmotnost byl závislý na pohlaví s předpokladem, že tukuprostá tkáň u žen obsahuje více extracelulární vody. Proto je zde hodnota přepočtu na BSA nesprávná korekční veličina.

Uvedené výsledky poskytují možnost korekce výpočtových i měřených hodnot GF v souboru potenciálních dárců ledvin. Upřesňují rozdíly mezi muži a ženami dané složením jejich tělesné hmoty (svalová a tuková tkáň a obsah vody v těchto tkáních). Současně uvádějí změny v rychlosti poklesu hodnot GF v souboru mužů a žen starších než 65 let. Ve sledovaném souboru nebyly zjištěny rozdíly v objemu extracelulární tekutiny zjišťované ve vyšším věku v populaci, což bylo způsobeno selekcí souboru na zdravé a relativně mladší jedince (úbytek celkové tělesné vody, více intracelulární, je popisován až ve věku kolem 75 let a u starších). Také hodnocení vlivu BMI bylo dáno limity zařazení do souboru potenciálních dárců (do BMI 35 kg/m²).

Hlavním přínosem studie bylo zjištění, že standardně užívané výpočtové korekce vztažené k tělesnému povrchu nezohledňují složení tělesných částí u mužů a u žen a jejich věkové změny. Proto uvedené výpočty hodnot GF, jakkoli prováděné přesnými izotopovými metodami, nemusí přesně udávat skutečnou hodnotu renální funkce. To může mít význam při posuzování vhodnosti živých dárců ledvin s hraničními hodnotami GF.

Nepochybným limitem dané studie je fakt, že šlo o multicentrickou studii, která může přinést větší rozptyl získaných hodnot při vyšetření (především izotopovém) prováděném více osobami, a to i přes závěrečnou společně provedou adjustaci hodnot.

Nesporným přínosem studie je kritický pohled na možnosti přesného vyšetření GF u dárců orgánů, u kterých by funkce zbylého solitárního orgánu měla zaručovat nezhoršenou dlouhodobou životní prognózu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedený článek britských autorů je pouze jedním z dalších příspěvků k velmi aktuální tématice, jak jednoduše, ale správně měřit renální funkce (v tomto případě u potenciálních dárců jedné

ledviny). Ukazuje na úskalí i relativně velmi přesných izotopových metod vyplývajících z rozdílů daných pohlavím, věkem a zastoupením tělesného tuku.

Nejpřesněji lze renální clearance měřit pomocí metod založených na udržování konstantní koncentrace látky v plazmě kontinuální infuzí se současným přesným sběrem moči. Funkci ledvin je však možno kvantifikovat také pomocí tzv. vzorkových metod, jejichž výhodou je fakt, že se při nich neprovádí sběr moči. Tyto postupy jsou založeny na stanovení plazmatické clearance, která je však při použití látek nemetabolizovaných v organismu a vylučovaných pouze ledvinami prakticky identická s renální clearance. Základem pro měření plazmatické clearance po jednorázovém intravenózním podání látky je vyhodnocení rychlosti poklesu její plazmatické koncentrace pomocí odběrů vzorků plazmy v určitých časových odstupu od aplikace.

U metod používajících odběry více plazmatických vzorků jsou výpočty parametrů funkce ledvin založeny na analýze vycházející z dvoukompartmentového modelu rozložení látek v organismu. Velmi zjednodušeně přitom platí, že čím rychleji klesá plazmatická koncentrace sledované látky, tím lepší je funkce ledvin.

Technicky jednodušší jednovzorkové metody většinou používají k výpočtu celkové funkce ledvin empiricky odvozené vzorce, které popisují závislost funkce ledvin a plazmatické koncentrace látky naměřené ve vzorku plazmy odebraném v určitém časovém odstupu od aplikace. V tomto případě jde o vyjádření skutečnosti, že čím nižší plazmatická koncentrace látky je v určitém čase naměřena, tím lepší je funkce ledvin.

V posledním desetiletí se velmi významně rozšířilo použití výpočtových metod bez nutnosti přesného sběru moči.

Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení a v dnešním konzumním světě představuje i určitý diskomfort pro pacienta.

Nejprve byl do klinické praxe v osmdesátých letech zaveden výpočet clearance kreatininu jakožto měřítka glomerulární filtrace podle autorů Cockcrofta a Gaulta.

Takto vypočítané hodnoty C_{kr} korelují s hodnotami C_{kr} změřenými na podkladě přesného sběru moči. Při přesném změření hodnot GF zvláště u jedinců s vysokou tělesnou hmotností a vyšších věkových kategorií byl však zaznamenán větší rozptyl hodnot, proto se již od této metody v současnosti u nefrologicky nemocných upouští. Dosud se však užívá např. v některých epidemiologických kardiologických studiích. Je zřejmé, že výpočtový vzorec GF dle Cockcrofta a Gaulta může umožnit poměrně přesný odhad renální funkce u mladších jedinců nižší až střední tělesné hmotnosti. Validní srovnávací studie výpočtu GF dle Cockcrofta a Gaulta s metodikou přijímaného přesného standardu (např. clearance inulinu) u nemocných bez primárního onemocnění ledvin však nejsou k dispozici.

Odhad GF pomocí vzorců MDRD

V posledních letech se celosvětově nejvíce užívá pro odhad GF metoda, která byla vypracována na podkladě velké multicentrické studie sledující vliv příjmu bílkovin ve stravě na rychlost progresu chronických renálních onemocnění. Tato studie se označuje MDRD (Modification of Diet in Chronic Renal Disease). Na podkladě této studie, kterou vedl Levey a spol., byl krokovou mnohorozměrnou regresní analýzou odvozen následující vzorec, který má při úpravě jednotek následující tvar:

$MDRD_{Si}$: $GF \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 2,83 \times (S_{kr} \times 0,0133)^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times (S_{alb} \times 0,1)^{0,318} \times 0,762 \text{ (ženy)} \times 1,18 \text{ (černošská populace)}$

Věk je vyjádřen v rocích, S_{kr} – koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu\text{mol/l}$; S_{urea} – koncentrace močoviny v krevním séru v mmol/l ; S_{alb} – koncentrace albuminu v krevním séru v g/l .

V současnosti se stále studuje, jak dalece takto vypočítaná GF odpovídá referenční hodnotě, přesně změřené GF za různých patologických stavů.

V nynější době je mezinárodně doporučováno používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi proměnnými.

$GF \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$

Pouze při stanovení kreatininu standardizovanou metodou, která je navázána na mezinárodní standard (metody stanovení ID-MS z roku 2005), platí modifikovaný tvar rovnice:

$GF \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{stand } S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$

U vypočtených hodnot vyšších než $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se doporučuje uvádět hodnotu $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti hodnot.

Dle vlastních nálezů tato metoda poskytuje přesnější odhad GF než metoda Cockcroftova a Gaultova, avšak nemůže nahradit přesné změření GF, např. na podkladě clearance inulinu. Ta by měla sloužit jako metoda k přesnému zhodnocení renální funkce u živých dárců ledvin.

Literatura

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1946;16:31–41.

Levey AS, Bosch J, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am Intern Med* 1999;130:461–470.

Grewal GS, Blake GM. Reference data for 51-Cr-EDTA measurements of the glomerular filtration rate derived from live kidney donors. *Nucl Med Commun* 2005;26:61–65.

Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:2577–2582.



5.–6. října 2012

se bude konat v Praze

XVIII. trilaterální česko-německo-polské symposium v nefrologii

Koncept tohoto tradičního symposia se během posledních let měnil tak, aby se stal atraktivnější pro mladé nefrology. Součástí symposia bude **Fórum mladých výzkumníků**, jimž bude tak dána možnost představit výsledky svého bádání před mezinárodním auditoriem a zodpovědět otázky a reagovat na poznámky svých kolegů a učitelů.

Program symposia naleznete na stránkách České nefrologické společnosti (www.nefrol.cz), stěžejní budou přednášky pozvaných špičkových expertů z každého regionu.

Česká nefrologická společnost jako organizátor symposia poskytne autorům 25 nejlepších abstrakt stipendium, zahrnující ubytování na jednu noc ve čtyřhvězdičkovém hotelu ve vnitřní Praze, účast na společenském programu a bezplatnou registraci.

Deadline pro registraci k účasti na symposiu:

6. srpna 2012

Místo konání:

Park Inn Hotel

Svobodova 128 00 Praha 2

Sekretariát symposia:

CZECH-IN s.r.o.

info@trilateralsymposium2012.org

Za Českou nefrologickou společnost:

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.