

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 3 Číslo 1

Únor 2005

Řídí redakční rada:

Předseda:

**MUDr. Štefan Vítka, CSc.,**  
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová  
Sulková, DrSc.,**  
Koordináční středisko transplantací  
a 1. a 3. LF UK, Praha

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

**Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,  
Praha

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

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník  
Medical Tribune CZ, s. r. o.

Redakce:  
Mgr. J. Hořejší  
Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:  
MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2005  
MEDICAL TRIBUNE GROUP

Žádná část tohoto časopisu nesmí  
být kopírována ani rozmnožována  
za účelem dalšího rozšiřování v ja-  
kémkoli formě či jakýmkoli způsobem  
bez písemného souhlasu vlastníka  
autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238  
ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- **Léčba Wegenerovy granulomatózy etanerceptem, solubilním receptorem pro TNF $\alpha$**  .....2
- **Diuretika zvyšují antiproteinurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu** .....4
- **I normoalbuminuričtí diabetici 2. typu mohou mít progredující chronickou renální insuficienci** .....5
- **Má smysl léčba rekombinantním erythropoetinem bezprostředně po transplantaci ledviny?** .....7
- **Protokolární biopsie po transplantaci ledviny** .....8
- **Zpomalení progresu polycystické choroby ledvin po podání rapamycinu** .....9
- **Selbání ledvin asociované s nádorovým onemocněním nebo jeho léčbou** .....11
- **Klidový energetický výdej jako ukazatel metabolického stavu dialyzovaných pacientů** .....13
- **Praktická aplikace doporučených postupů v terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (výsledky studie DOPPS I a II)** .....14



www.nefrol.cz



Vydávají:  
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.

## Léčba Wegenerovy granulomatózy etanerceptem, solubilním receptorem pro TNF $\alpha$

*The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352:351–361.*

**F**aktor nekrotizující tumory (TNF  $\alpha$ ) pravděpodobně hraje důležitou roli v patogenezi Wegenerovy granulomatózy. TNF $\alpha$  je produkován CD4-pozitivními lymfocyty pacientů s Wegenerovou granulomatózou a v glomerulech pacientů s ANCA-asociovanou renální vaskulitidou lze prokázat lokální tvorbu TNF $\alpha$ . Pacienti s aktivní ANCA-asociovanou renální vaskulitidou mají zvýšené sérové koncentrace TNF $\alpha$ , sérové koncentrace TNF $\alpha$  korelují s aktivitou Wegenerovy granulomatózy i jeho solubilních receptorů; u pacientů v remisi jsou koncentrace TNF $\alpha$  i jeho solubilních receptorů významně nižší, i když často zůstávají na vyšší úrovni než u zdravých osob (Tesař et al., 1998).

Podání protilátky proti TNF $\alpha$  (infliximabu) nebo solubilnímu receptoru TNF $\alpha$  (etanerceptu) by tak teoreticky mělo příznivě ovlivnit průběh Wegenerovy granulomatózy. Nedávno publikované výsledky otevřené, multicentrické, prospektivní studie léčby ANCA-asociované vaskulitidy ukázaly příznivý vliv léčby protilátkou proti TNF $\alpha$  (infliximabem) u pacientů s aktivním nebo chronicky perzistujícím onemocněním (Booth et al., 2004). Tato práce byla komentována v *Postgraduální nefrologie* (ročník 2, číslo 3).

V komentované randomizované, placebem kontrolované multicentrické studii byl u 180 pacientů s Wegenerovou granulomatózou testován etanercept, solubilní inhibitor TNF $\alpha$  skládající se ze dvou extracelulárních domén p75 receptoru pro TNF $\alpha$ , vázaných k Fc fragmentu lidského IgG1 (Stone et al., 2001). Do studie byli zařazeni pacienti s aktivní Wegenerovou granulomatózou (se skórem aktivity BVAS/WG > 3), a to jak s nově diagnostikovaným onemocněním, tak s relapsem již dříve diagnostikovaného onemocnění. Pacienti byli stratifikováni do dvou skupin: „těžká“ Wegenerova granulomatóza (s postižením ledvin typu rychle progredující glomerulonefritidy, krvácením do plic, vaskulitidou postihující periferní nervy) a „limitované“ onemocnění (cca 30 % pacientů – postižení ORL oblasti, kůže, kloubů nebo méně závažné postižení ledvin) a dále randomizováni k léčbě placebem nebo etanerceptem. Etanercept (Enbrel, Amgen) nebo placebo byly podávány dvakrát týdně subkutánně, jednotlivá dávka etanerceptu byla 25 mg.

Ve skupině léčené etanerceptem bylo statisticky významně méně pacientů s novým onemocněním (34,8 % vs. 53,9 %,  $p = 0,01$ ) než v kontrolní skupině, mezi skupinou léčenou placebem a etanerceptem ale nebyl významný rozdíl v předchozí expozici cyklofosfamidem, methotrexatem či azathioprinem. Střední věk léčených pacientů byl 49,8 let, převládali muži (60 %), většina léčených byli běloši (92,2 %). Postižení ledvin mělo asi 54 % nemocných, průměrná vstupní sérová koncentrace kreatininu byla 149  $\mu\text{mol/l}$ .

Všichni pacienti byli kromě experimentální terapie léčeni také „standardní“ léčbou, která byla u pacientů s „těžkou“

a u pacientů s „limitovanou“ Wegenerovou granulomatózou odlišná. Pacienti s „těžkou“ Wegenerovou granulomatózou byli léčeni 3–6 měsíců (do dosažení remise) perorálním kontinuálním cyklofosfamidem (v dávce 2 mg/kg) a poté byli 12 měsíců léčeni methotrexatem v dávce 0,25 mg/kg/týden (maximální týdenní dávka methotrexatu nepřekročila 25 mg), poté byl methotrexat postupně snižován o 2,5 mg každý měsíc až do vysazení. Pacienti, kteří měli při dosažení remise sérovou koncentraci kreatininu vyšší než 176  $\mu\text{mol/l}$ , byli místo methotrexatem léčeni azathioprinem v dávce 2 mg/kg/den po dobu 12 měsíců, poté byl azathioprin snižován o 25 mg za měsíc až do vysazení. Pacienti s „limitovaným“ onemocněním byli od začátku léčeni methotrexatem. Paralelně byli všichni pacienti léčeni prednisonem v úvodní dávce 0,5 až 1 mg/den, která byla postupně dle protokolu snižována; po půl roce měly být kortikosteroidy dle protokolu úplně vysazeny. Velké relapsy byly léčeny kortikosteroidy a cyklofosfamidem, malé relapsy byly léčeny zvýšením dávky kortikosteroidů, methotrexatu nebo obou. Všichni pacienti byli profylakticky léčeni proti infekci pneumocystou a osteoporóze.

Primárním sledovaným parametrem bylo udržení dlouhodobé remise onemocnění (definované jako BVAS/WG = 0) po dobu alespoň šesti měsíců. Sekundárními sledovanými parametry byly počet relapsů, počet pacientů v remisi, procento pacientů s dlouhodobě nízkou aktivitou onemocnění (BVAS/WG < 2 alespoň 6 měsíců), nežádoucí účinky léčby a kvalita života.



Střední doba sledování celé kohorty pacientů byla 27 měsíců. Ze 174 hodnotitelných pacientů dosáhlo dlouhodobé (šestiměsíční) remise 126 (72,4 %) pacientů, ale pouze 86 (49,4 %) pacientů zůstalo v remisi po celou dobu trvání studie. Mezi skupinou pacientů léčených etanerceptem a placebem nebyly významné rozdíly ani ve výskytu dlouhodobé remise (69,7 % vs. 75,3 %,  $p = 0,39$ ), ani ve výskytu dlouhodobých období nízké aktivity onemocnění (86,5 % vs. 90,6 %,  $p = 0,32$ ), ani v době do dosažení remise (či nízké aktivity onemocnění). Významné rozdíly nebyly prokázány ani po rozdělení pacientů na „těžkou“ a „lokalizovanou“ formu onemocnění, ani po stratifikaci na pacienty s novým nebo relabujícím onemocněním. Relapsy byly běžné v obou skupinách. U pacientů léčených etanerceptem se vyskytlo 118 relapsů (23 velkých a 95 malých), u pacientů na placebo to bylo 134 relapsů (25 velkých a 109 malých). Rozdíl v relativním riziku výskytu relapsů na 100 patientských let nebyl statisticky významný.

Závažné (až život ohrožující) nežádoucí účinky a úmrtí se vyskytly v průběhu studie u 56,2 % pacientů léčených etanerceptem a u 57,1 % pacientů užívajících placebo. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl ani v počtu úmrtí (čtyři ve skupině léčené etanerceptem a dvě ve skupině placebové). Solidní nádory (dvakrát kolorektální karcinom,

jednou metastatický cholangiokarcinom, karcinom ledviny, karcinom prsu a liposarkom) se vyvinuly u šesti pacientů léčených etanerceptem, ale ani u jednoho pacienta na placebo ( $p = 0,01$ ). Kožní nádory (bazocelulární a spinocelulární karcinom) se vyskytly u tří pacientů léčených etanerceptem a u čtyř pacientů užívajících placebo.

Dle autorů této studie tedy léčba etanerceptem nesnížila u pacientů s Wegenerovou granulomatózou riziko relapsů onemocnění. Dlouhodobé remise byly dosaženy jen u menšiny pacientů, výskyt komplikací souvisejících s léčbou byl vysoký.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Současná indukční léčba Wegenerovy granulomatózy kortikosteroidy a cyklofosfamidem je sice z hlediska navození remise velmi účinná, je však spojena s nemalou akutní (infekce) i chronickou (útlum kostní dřeně, osteoporóza, gonadotoxicita, sekundární malignity) toxicitou a stále i s poměrně vysokou mortalitou. Současná udržovací léčba Wegenerovy granulomatózy (kortikosteroidy, azathioprin, methotrexat) nemá dobře definovou ani délku ani intenzitu, je rovněž provázena závažnými nežádoucími účinky a navíc je spojena se stále vysokým rizikem relapsů vyžadujícím další léčbu cyklofosfamidem. Hledání alternativní, alespoň srovnatelně účinné, ale méně toxické léčby je tedy zcela na místě. Do léčby interferující s působením TNF $\alpha$  jsou tedy i u Wegenerovy granulomatózy vkládány nemalé naděje, podpořené pozitivním výsledkem studie ACTIVE s protilátkou proti TNF $\alpha$  infliximabem (Booth et al., 2004).*

Pacienti s Wegenerovou granulomatózou zařazení do komentované studie WGET představovali nehomogenní skupinu pacientů s „limitovaným“ a „těžkým“ onemocněním. Pokud bychom použili klasifikace Evropské skupiny pro studium vaskulitidy (EUVAS), šlo by o pacienty s lokalizovanou, časnou systémovou i generalizovanou formou vaskulitidy. Z práce nelze posoudit, jaká část pacientů měla těžké postižení ledvin (sérový kreatinin  $> 500 \mu\text{mol/l}$ ) nebo krvácení do plic, nízká mortalita zaznamenaná v celé skupině (6/180, tj. asi 3,3 % během 27 měsíců) ale ukazuje, že tito pacienti byli zřejmě v této studii výjimkou. Roční mortalita pacientů s generalizovanou vaskulitidou ve studii CYCAZAREM (Jayne et al, 2003) byla 6 % a tříměsíční mortalita pacientů s těžkou renální vaskulitidou (sérový kreatinin  $> 500 \mu\text{mol/l}$ ) ve studii MEPEX byla dokonce 16 %.

Na druhé straně bylo ve studii WGET ve srovnání se studii CYCAZAREM zaznamenáno velmi vysoké procento relapsů. U pacientů ve studii CYCAZAREM se relapsy vyskytly jen u 15 % nemocných (u 7 % šlo o velké relapsy), zatímco ve studii WGET relabovalo 57 % pacientů (u 22 % šlo o velké relapsy). Ve studii CYCAZAREM byli sice na rozdíl od studie WGET zastoupeni i pacienti s mikroskopickou polyangiitidou, kteří měli výrazně nižší výskyt relapsů (8 % u pacientů s mikroskopickou polyangiitidou vs. 19 % u pacientů s Wegenerovou granulomatózou), a doba sledování byla ve studii WGET delší než ve studii CYCAZAREM (27 měsíců vs. 18 měsíců), rozdíl ve výskytu relapsů je ale pravděpodobně způsoben především podstatně přísnější definicí relapsů ve studii CYCAZAREM. Ve studii WGET byl jako relaps hodnocen každý vzestup aktivity dle BVAS/WG o jeden bod. Nedomnívám se, že ve stu-

dii CYCAZAREM byly relapsy podhodnoceny (jak soudí autoři studie WGET), spíše se domnívám, že (poměrně mlhavá) definice relapsů ve studii WGET vedla k mylnému hodnocení mírně perzistující (a často fluktuující) aktivity (tzv. „grumbling disease“) jako relapsů. Dalším významným faktorem, který mohl způsobit rozdíly ve výskytu „relapsů“ byly rozdíly v udržovací léčbě. Na rozdíl od studie CYCAZAREM, kde byli pacienti trvale léčeni alespoň 7,5 mg prednisolonu, byl ve studii WGET dle protokolu prednison po šesti měsících zcela vysazen. Ve studii CYCAZAREM byl jako udržovací terapie podáván azathioprin, zatímco ve studii WGET byli pacienti (s výjimkou nemocných s pokročilejší renální insuficiencí – sérovým kreatininem  $> 176 \mu\text{mol/l}$ ) léčeni methotrexatem. V ne zcela optimálně uspořádané a dosud nepublikované evropské studii NORAM se u pacientů s ANCA-asociovanou, časně systémovou vaskulitidou, kteří byli léčeni methotrexatem, vyskytly do konce 18 měsíců sledování relapsy u 69 % pacientů léčených jeden rok methotrexatem, ale jen u 42 % pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem. Právě studie NORAM ukázala velmi přesvědčivě, že předčasně ukončená udržovací léčba je spojena s vysokým rizikem relapsů.

Chybění terapeutického účinku etanerceptu nelze dle autorů přičíst nedostatečné dávce (vyšší dávky nejsou u revmatoidní artritidy spojeny s větším efektem, ale jsou provázeny vyšším výskytem nežádoucích účinků). Léčbu aktivní nebo chronicky perzistující ANCA-asociované vaskulitidy infliximabem (protilátkou proti TNF $\alpha$ ) bylo možno v otevřené perspektivní studii ACTIVE, již dříve komentované v Postgraduální nefrologii (Booth et al., 2004), hodnotit jako efektivní (výrazný pokles aktivity BVAS i CRP), i když léčba byla spojena se závažnými (zejména infekčními) komplikacemi, a když ani tato léčba zcela nezabránila vzniku relapsů onemocnění (u 5 ze 30 léčených pacientů). Studii ACTIVE a studii WGET jistě nelze srovnávat (otevřená vs. placebem kontrolovaná studie, pacienti s refrakterním onemocněním s cílem dosáhnout remise vs. pacienti i jen s nízkou aktivitou s cílem udržet remisi), nelze však ani vyloučit, že v účinnosti infliximabu a etanerceptu mohou být rozdíly. Menší studie neprokázaly účinnost etanerceptu u jiných forem granulomatózního onemocnění, např. u Crohnovy choroby (Sandborn et al., 2001) a sarkoidózy (Utz et al., 2003).

Důležitou otázkou je jistě potenciální riziko vzniku nádorů u pacientů léčených etanerceptem. Je třeba zdůraznit, že všichni pacienti, u nichž se vyvinul nádor, byli současně léčeni cyklofosfamidem, a že ve skupině léčené etanerceptem bylo významně vyšší zastoupení pacientů s relapsem chronického onemocnění (a tedy velmi pravděpodobně již v minulosti léčených cyklofosfamidem) než ve skupině léčené placebem (přes obtížně pochopitelný údaj o stejných kumulativních dávkách cytotoxických léků u pacientů léčených etanerceptem i placebem). U pacientů s revmatoidní artritidou léčených etanerceptem nebyl zaznamenán zvýšený výskyt solidních tumorů (Nanda et al., 2004), diskutována je spíše otázka lymfomů (jediný tumor, který se vyskytl ve studii ACTIVE byl lymfom). Tato velmi důležitá otázka bezpečnosti léčby etanerceptem si ale jistě zaslouží další intenzivní pozornost.

Komentovaná studie bohužel užitečné informace o léčbě Wegenerovy granulomatózy anti-TNF terapií z důvodu neoptimálního designu nepřinesla. Místo, aby zaměřila – podobně jako studie ACTIVE – pozornost na pacienty se závažným



*průběhem onemocnění a rizikem život ohrožujících komplikací (renálního selhání, krvácení do plic), byl do studie WGET zařazen velký počet pacientů s „limitovaným“ (lokalizovaným či časně systémovým) onemocněním, které jistě není nutno léčit anti-TNF terapií už vzhledem k nákladům a malému riziku onemocnění. Zastoupení pacientů se závažným průběhem onemocnění bylo naopak zřejmě malé (není ani přesně definováno). Primárním sledovaným parametrem byl výskyt relapsů, tedy snaha ověřit účinnost dlouhodobé (potenciálně trvalé) léčby etanerceptem v udržovací léčbě. Hodnocení efektu léčby je však problematizováno příliš širokou definicí relapsů, která vedla k jejich neobvykle vysokému výskytu, částečně jistě i v důsledku neoptimální udržovací léčby (předčasné vysazení steroidů, použití methotrexátu místo obvyklejšího azathioprinu), která je pro dosažení dostatečného účinku anti-TNF terapie velmi důležitá. V takto neoptimálně definované situaci a spolu s neadekvátní bazální udržovací léčbou byl etanercept neúčinný. I když prezentovaný výsledek studie WGET zřejmě odradí jiné autory od testování etanerceptu u Wegenerovy granulomatózy, je třeba zdůraznit, že účinnost etanerceptu u pacientů s aktivním onemocněním refrakterních na standardní léčbu a jako doplněk adekvátní udržovací léčby zůstává dále otevřená.*

#### Literatura

- Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF $\alpha$  blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717–721.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
- Nanda S, Bathon JM. Etanercept: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1175–1186.
- Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–1154.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088–1094.
- Tesař V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.
- Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177–185.

## Diuretika zvyšují antiproteinurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu

*Esnault VLM, Ekhlās A, Delcroix C, et al. Diuretic and enhance sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. J Am Soc Nephrol* 2005;16:474–481.

**P**roteinurie je spolu s hypertenzí hlavním rizikovým faktorem progresu chronické renální insuficience u diabetických i nediabetických nefropatií. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotensinu snižují proteinurii a současně zpomalují progresi chronické renální insuficience u diabetiků (např. Brenner et al., 2001) i nediabetiků (Jafar et al., 2001) s onemocněním ledvin. Krátkodobý antiproteinurický efekt (navozený během několika týdnů až měsíců) koreluje s dlouhodobým účinkem

renoprotektivním (v časovém horizontu let). Kombinace inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu může mít větší antiproteinurický a renoprotektivní účinek než léčba inhibitorem ACE či blokátorem receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (AIIA) v dvojnásobné dávce, ale tento předpoklad byl zatím prokázán jen u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin a velmi dobrou kontrolou krevního tlaku (Nakao et al., 2003). U většiny pacientů s chronickou renální insuficiencí nedosáhneme ani kombinací inhibitorů ACE a AIIA optimální kontroly krevního tlaku (< 125/75 mm Hg), ani optimální kontroly proteinurie (< 1 g/24 hodin). Důležitou otázkou tedy je, jak (a zda lze) dále potencovat antihypertenzní, antiproteinurický a renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II.

Cílem komentované studie bylo ověřit, zda má kombinace inhibitorů ACE a AIIA antiproteinurický účinek i u diabetiků, a to bez ohledu na vstupní krevní tlak, a zda může být antiproteinurický účinek kombinace inhibitorů ACE a AIIA dále potencován přidáním diuretika.



Do studie bylo zařazeno 18 pacientů ve věku 18–80 let s chronickými glomerulopatiemi (aktuálně neléčených imunosupresí) a proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin, kteří byli alespoň šest měsíců léčeni kromě běžné antihypertenzní léčby (blokátory kalciového kanálu,  $\beta$ -blokátory,  $\alpha$ -blokátory, centrální sympatolytika a furosemid v dávce 20 až 80 mg) ramipilem v dávce 5 mg denně. Do studie nebyli zařazeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 250  $\mu$ mol/l, vzestupem kreatininu o více než 20 % po zahájení léčby ramipilem, intolerancí inhibitorů ACE a AIIA a systolickým krevním tlakem nižším než 110 mm Hg. Pacienti byli převedeni v náhodném pořadí z ramiprilu 5 mg denně na čtyřtýdenní léčbu: 1) ramipilem v dávce 10 mg denně; 2) valsartanem 160 mg denně, nebo 3) kombinací ramiprilu 5 mg denně a valsartanu 80 mg denně. Převedení na další druh léčby vždy předcházela čtyřtýdenní vymývací perioda, po kterou pacienti dostávali opět 5 mg ramiprilu. Přestože byli někteří pacienti již léčeni furosemidem v dávce 20–80 mg, byli ve čtvrtém testovacím období léčeni vyšší dávkou furosemidu (40 mg u pacientů dosud furosemidem neléčených, zvýšení dávky furosemidu o 40 mg u pacientů již furosemidem léčených, u pacientů s nízkým systolickým tlakem a vyšší ureou a kreatininem byla dávka furosemidu zvýšena jen o 20 mg).

Ve studii bylo sledováno 12 mužů a 6 žen (všichni běloši), z nich 7 diabetiků, v průměrném věku 49,3 let s průměrnou sérovou koncentrací kreatininu  $151,2 \pm 63,9$   $\mu$ mol/l. Střední počet užívaných antihypertenziv byl 2,6 (včetně diuretik). Domácí systolický tlak byl  $149,1 \pm 29,1$  mm Hg, dávka furosemidu byla v průměru zvýšena z 21,1 na 47,8 mg/den.

Čtyřicetihodinová proteinurie (a podobně poměr proteinurie/kreatinin) se statisticky významně nelišila při léčbě ramipilem 5 mg denně ( $3,71 \pm 2,1$  g/24 h), valsartanem 80 mg denně ( $3,01 \pm 2,07$  g/24 h), ramipilem 10 mg denně ( $3,60 \pm 2,9$  g/24 h) a valsartanem 160 mg denně ( $3,02 \pm 1,51$  g/24 h), ale byla statisticky významně nižší při podávání kombinace ramiprilu 5 mg, valsartanu 80 mg a zvýšené dávky furosemidu ( $2,06 \pm 1,53$  g/24 h – ve srovnání s 5 mg ramiprilu pokles o 44,5 %, rozdíl významný i proti dalším kombinacím). Vyšší dávka inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II, ani jejich kombinace neměla vyšší antihypertenzní účinek než léčba 5 mg ramiprilu, po přidání diuretika ale klesl doma měřený systolický krevní tlak o 9,3 % (rozdíl byl opět statisticky významný proti všem ostatním způsobům léčby). Zatímco u pacientů léčených vyšší dávkou inhibitorů ACE, blokátorů receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II či jejich kombinací se sérová koncentrace kreatininu ve srovnání s 5 mg ramiprilu významně nezměnila (trend k vzestupu o 7–9,5 %), došlo po zvýšení dávky diuretika k vzestupu sérového kreatininu ve srovnání s 5 mg ramiprilu o 26 % (opět statisticky významné proti všem ostatním způsobům léčby). Diabetici měli vstupně vyšší proteinurii a také statisticky nevýznamný trend k vyššímu poklesu proteinurie při léčbě vyšší dávkou ramiprilu i vyšší dávkou valsartanu. Podávání vyšší dávky ramiprilu a valsartanu ani kombinace obou léků nebyly spojeny se zvýšeným rizikem hyperkalémie.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

*Komentovaná (malá) studie nepotvrdila synergistický účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II na proteinurii u pacientů s chronickým onemocněním ledvin pozorovaný ve velké japonské studii COOPERATE (Nakao et al., 2003) i v jiných menších studiích (Campbell et al., 2003). Důvody pro absenci synergistického účinku v komentované studii nejsou zcela jasné, jedním z důvodů může ale být podstatně lehčí a lépe kontrolovaná hypertenze v obou citovaných studiích. Populace studovaná v komentované studii ale může být blíže běžné klinické situaci. Částečné vysvětlení mohou nabídnout i rozdíly v příjmu soli mezi citovanými studiemi (nižší příjem soli v komentované studii ve srovnání se studií Campbellovou). Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE je menší u pacientů s vyšším příjmem soli (Buter et al., 1998) a tito pacienti mohou zvýšeně odpovídat na kombinaci inhibitoru ACE a AIIA. Rovněž není zcela vyloučeno (i když to není příliš pravděpodobné), že antiproteinurické účinky různých inhibitorů ACE a AIIA nemusejí být stejné. Efekt kombinace inhibitoru ACE a blokátoru  $AT_1$  pro angiotensin II ve srovnání s monoterapií oběma léky si nepochybně zaslouží další rozsáhlejší studie s podstatně delší dobou sledování, které mohou posoudit nejen antiproteinurický, ale i renoprotektivní účinek kombinace a také umožní stratifikovat pacienty podle úrovně dosaženého systémového tlaku a posoudit efekt léčby samostatně u pacientů s dobrou a horší kontrolou krevního tlaku.*

*V komentované studii byl dokumentován antihypertenzní i antiproteinurický účinek zvýšení dávky diuretik u pacientů léčených kombinací inhibitoru ACE a blokátoru receptorů*

*$AT_1$  pro angiotensin II. Význam příjmu soli v dietě a diuretické léčby na velikost antiproteinurického účinku byl prokázán již v předchozích studiích (Buter et al., 1998). Dieta s omezením soli nebo podání diuretika aktivuje systém renin-angiotensin-aldosteron, zatímco hyperhydratace a dieta s vysokým obsahem soli tento systém inhibuje. Je pochopitelné, že inhibitory ACE i AIIA jsou účinnější u pacientů s vyšší plazmatickou reninovou aktivitou a vyššími sérovými i tkáňovými koncentracemi angiotensinu II. Diuretická léčba ale může zvyšovat nejen antiproteinurický účinek inhibitorů ACE a AIIA, ale může mít i aditivní renoprotektivní účinek, jak bylo ukázáno ve studii COOPERATE (Nakao et al., 2003). Pacienti s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, léčení kromě inhibitorů ACE a AIIA také diuretiky, měli o 20 % nižší riziko progresu chronické renální insuficience.*

*Klinické využití antiproteinurického a potenciálně i renoprotektivního účinku přidání diuretik k lékům interferujícím se systémem renin-angiotensin-aldosteron může být limitováno rizikem vývoje prerenální azotémie. Toto riziko může být vyšší při dlouhodobém podávání, a to zejména u starších lidí. Použití diuretika v této kombinaci tak může být potenciálně velmi účinné, ale vyžaduje častější monitoraci sérové koncentrace kreatininu.*

## Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, et al. Effect of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63:1094–1103.

Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

## I normoalbuminuričtí diabetici 2. typu mohou mít progredující chronickou renální insuficienci

MacIsaac RJ, Salamaandris C, Panagiotopoulos S, et al. Normoalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195–200.

Australští autoři z velkého diabetologického centra v Heidelbergu ve státě Victoria sledovali v průřezové studii u diabetiků 2. typu vztah mezi glomerulární filtrací a albuminurií. V letech 1990–2001 bylo v tomto centru provedeno velmi přesné vyšetření glomerulární filtrace izotopovou metodou (sledováním plazmatických hladin izotopu  $^{99m}\text{Tc}$ -dietyltriaminopentaoctové kyseliny – DTPA po jejím jednorázovém podání s korekcí dle Brochnera a Mortensena) a albuminurie (z 24hodinového sběru metodou RIA nebo imunoturbidimetrií) celkem u 625 pacientů s diabetem. Po vyloučení pacientů s diabetem 1. typu, sekundárním diabetem, nediabetickým onemocněním ledvin, infekcí močových cest a závažnými komorbiditami (tumory, symptomatickým srdečním selháním) bylo nakonec do hodnocení zařazeno 301 pacientů.



Pacienti byli rozděleni na základě změřené glomerulární filtrace do dvou skupin: s glomerulární filtrací  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ) a s glomerulární filtrací  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Dle albuminurie byli pacienti klasifikováni do tří skupin: normoalbuminurie ( $< 20 \mu\text{g/min}$ ), mikroalbuminurie ( $20\text{--}200 \mu\text{g/min}$ ) a makroalbuminurie ( $> 200 \mu\text{g/min}$ ). U 34 ze 109 (32%) pacientů s glomerulární filtrací  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bylo provedeno ještě jedno další měření glomerulární filtrace izotopovou metodou v průběhu tří až deseti let před zahájením studie. U této malé podskupiny pacientů tak bylo možno posoudit časový vývoj glomerulární filtrace.



U vyšetřených pacientů s diabetem 2. typu bylo možno prokázat statisticky významnou negativní korelaci mezi glomerulární filtrací a albuminurií. Z 301 pacientů s diabetem 2. typu mělo 192 pacientů glomerulární filtraci  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a 109 pacientů (36%) mělo glomerulární filtraci  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Mezi pacienty s glomerulární filtrací  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bylo 39% pacientů normoalbuminurických, 35% mikroalbuminurických a 26% makroalbuminurických. Ve skupině pacientů s glomerulární filtrací  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mělo normoalbuminurii 60%, mikroalbuminurii 33% a makroalbuminurii jen 7% vyšetřených pacientů. Normoalbuminurictí pacienti se sníženou glomerulární filtrací ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) byli ve srovnání s makroalbuminurickými pacienty statisticky významně starší ( $73 \pm 1$  vs.  $67 \pm 2$  let) a statisticky významně častěji se mezi nimi vyskytovaly ženy (56 vs. 18%). Mezi normoalbuminurickými a makroalbuminurickými pacienty nebyly zjištěny žádné rozdíly v délce trvání diabetu, BMI, prevalenci diabetické retinopatie, kouření, diastolickém krevním tlaku, přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, ani hladinách  $\text{HbA}_{1c}$ , cholesterolu či triglyceridů. Mezi skupinami také nebyly rozdíly v užívání různých typů antihypertensiv, včetně léků interferujících se systémem renin-angiotensin-aldosteron. U 43 pacientů s glomerulární filtrací  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a normoalbuminurií byly k dispozici opakované hodnoty měření albuminurie.

Ve snaze vyloučit, že normoalbuminurie je důsledkem zahájení léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), byli z dalšího hodnocení vyloučeni pacienti, u nichž nebyly k dispozici hodnoty albuminurie před zahájením léčby inhibitory ACE (17 pacientů), a pacienti, kteří při léčbě inhibitory ACE skutečně přešli z mikro- nebo makroalbuminurie do skupiny normoalbuminurie (6 pacientů). Zbývající pacienti buď nebyli inhibitory ACE nikdy léčeni (11 pacientů), anebo byli normoalbuminurictí již před zahájením léčby inhibitory ACE (9 pacientů). Po této korekci bylo mezi pacienty s glomerulární filtrací  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  stále 23% pacientů normoalbuminurických. V malé podskupině 34 pacientů s glomerulární filtrací  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bylo možno určit rychlost ztráty glomerulární filtrace (viz výše). Ta se mezi normoalbuminurickými ( $-4,6 \pm 1,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ ), mikroalbuminurickými ( $-2,8 \pm 1,0 \text{ ml/$

$\text{min/1,73 m}^2/\text{rok}$ ) a makroalbuminurickými ( $-3,0 \pm 0,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ ) pacienty významně nelišila.

Autoři tedy v této průřezové studii demonstrovali, že existují normoalbuminurictí pacienti se sníženou glomerulární filtrací a že jejich rychlost ztráty glomerulární filtrace se významně neliší od pacientů mikroalbuminurických a makroalbuminurických.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*U pacientů s diabetem 1. typu je postižení ledvin obvykle charakterizováno progresí mnoho let trvající mikroalbuminurie do makroalbuminurie s následným vývojem chronické renální insuficience a její progresí do terminálního selhání ledvin. U pacientů s diabetem 2. typu tato klinická stadia vývoje diabetické nefropatie nejsou tak dobře vyjádřena, část pacientů s diabetem 2. typu má proteinurii již v době diagnózy diabetu a rovněž u mikroalbuminurických pacientů lze prokázat progresivní ztrátu glomerulární filtrace.*

*Existenci normoalbuminurických pacientů se sníženou glomerulární filtrací (měřenou jako clearance kreatininu) a progresí chronické renální insuficience bez vzestupu albuminurie prokázali australští autoři u diabetiků 1. i 2. typu již v první polovině 90. let (Tsalamandris et al., 1994). Silou komentované studie zaměřené pouze na diabetiky 2. typu, u nichž může být asociace snížené renální funkce a normoalbuminurie běžnější než u diabetiků 1. typu, je zejména velmi přesné měření glomerulární filtrace pomocí izotopové metody a snaha vyloučit možný antialbuminurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu.*

*Poměrně vysoké zastoupení normoalbuminurie u diabetiků s chronickou renální insuficiencí bylo prokázáno i ve velké epidemiologické studii NHANES III (Garg et al., 2002), kde ve věkové skupině 60–79 let nemělo albuminurii 34% diabetiků s kalkulovanou glomerulární filtrací  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a 47% diabetiků a glomerulární filtrací  $30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . V této studii ale nemohl být zohledněn vliv léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu.*

*V současné době není zcela jasné, co je příčinou progredující chronické renální insuficience u normoalbuminurických pacientů. Část nemocných pravděpodobně může mít přes normoalbuminurii v glomerulech typické změny odpovídající diabetické nefropatii. Negativní močový nález činí možnost nediabetického glomerulárního onemocnění (Mazzucco et al., 2002) jako příčiny chronické renální insuficience málo pravděpodobnou. Málo pravděpodobná je i nepoznaná tubulointersticiální nefritida.*

*Nejpravděpodobnější variantou tak zůstávají hypertenzní změny, event. nezjištěná ischemická nefropatie, s možnou účastí ateroembolické renální choroby. Stenóza renální tepny byla např. pomocí MRA prokázána u 40% nemocných s diabetem 2. typu, špatně kontrolovanou hypertenzí a chronickou renální insuficiencí (sérovým kreatininem  $> 160 \mu\text{mol/l}$  – Myers et al., 2003). Je třeba zdůraznit, že např. nefropatie u diabetu 2. typu, která byla např. ve velkých studiích s antagonisty angiotensinu RENAAL (Brenner et al., 2001) nebo IDNT (Lewis et al., 2001) definována jako proteinurie  $> 0,9 \text{ g/24 hodin}$  velmi pravděpodobně zahrnovala kromě pacientů s diabetickou nef-*

ropatii také určitý (blíže neurčený) podíl diabetiků s ischemickou nefropatií. Vzhledem k tomu, že se střední sérový kreatinin pohyboval v těchto studiích okolo 115  $\mu\text{mol/l}$ , zhruba polovina pacientů měla pravděpodobně glomerulární filtraci  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Pacienti s ischemickou nefropatií pravděpodobně profitují z léčby inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu méně než pacienti s diabetickou nefropatií. To může alespoň částečně vysvětlit, proč např. captopril snížil riziko zdvojnásobení sérového kreatininu u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 1. typu o 50 % (Lewis et al., 1993), zatímco losartan snížil riziko zdvojnásobení sérového kreatininu u diabetiků 2. typu s nefropatií jen o 25 % (Brenner et al., 2001).

Závěrem lze tedy konstatovat, že ne u všech diabetiků 2. typu musí mikro- a makroalbuminurie předcházet vývoj chronické renální insuficience. Nesmíme zapomínat, že diabetici mohou mít kromě diabetické nefropatie i jiné závažné nemoci ledvin, např. ischemickou nefropatii, které mohou progredovat do renálního selhání s jen minimálním močovým nálezem.

#### Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61:2165–2175.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.

Myers DI, Poole LJ, Imam K, et al. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003;41:351–359.

Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994;43:649–655.

## Má smysl léčba rekombinantním erythropoetinem bezprostředně po transplantaci ledviny?

Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:367–368.

Je dobře známo, že nemocní bezprostředně po transplantaci ledviny trpí výraznou anémií. Na její etiologii se podílí krevní ztráty spojené s vlastní operací, zánětlivý stav a nedostatečná produkce erythropoetinu transplantovanou ledvinou. Výrazná anémie se může uplatnit v neadekvátní tkáňové perfuzi. Je rovněž známo, že podání erythropoetinu (EPO) v experimentu urychluje hojení akutní tubulární nekrózy, běžné u pacientů po transplantaci ledviny. Cílem komentované studie Van Biesena a spol. bylo dokázat, že EPO podávaný po první tři měsíce po transplantaci rychleji normalizuje hladinu hemoglobinu a má i příznivý vliv na rozvoj funkce transplantované ledviny.

Studie byla monocentrická, prospektivní a randomizovaná. Všichni nemocní byli léčeni indukci antithymocytárním globulinem, steroidy a azathioprinem. Cyklosporin A byl podáván, až když sérová koncentrace kreatininu klesla na polovinu výchozích hodnot. Erythropoetinem nebylo léčeno 18 nemocných, 22 nemocných bylo léčeno po tři měsíce EPO 100 U/kg ve vzestupné dávce tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot hemoglobinu 120 g/l. Autoři podávali EPO zásadně subkutánně.



Cílových hodnot hemoglobinu bylo dosaženo za 52 dní ve skupině léčené EPO a za 66 dní ve skupině, která EPO neobdržela. Tento rozdíl byl hraničně statisticky významný. Počet nemocných vyžadujících podání krevní transfuze se mezi skupinami nelišil (dva ve skupině s EPO a čtyři ve skupině bez EPO). Skupiny se nelišily v renální funkci v různých časových úsecích po transplantaci, ani v opožděné funkci štěpu odrážející akutní tubulární nekrózu. Ve sledovaném období dosáhlo 26 nemocných hodnoty sérového hemoglobinu 125 g/l a 14 nemocných této hodnoty nedosáhlo. Z těch, kteří měli Hb  $> 125 \text{ g/l}$ , bylo 14 léčeno EPO a osm nemocných EPO nedostávalo. V mnohorozměrové analýze bylo prokázáno, že léčba a dávka EPO, stejně jako potřeba krevních transfuzí, byly nezávislými faktory ovlivňujícími dosažení hodnot Hb 125 g/l. Průměrně bylo ve sledovaném období 112 250 U (rozmezí 57 000 až 258 000 U).

Léčba EPO po transplantaci ledviny tak sice vedla k rychlejší normalizaci hladin hemoglobinu, ale bylo toho dosaženo užitím velkých dávek EPO, takže tato léčba byla značně drahá.

#### KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Anémie u nemocných v chronickém selhání ledvin je léčena úspěšně rekombinantním erythropoetinem (EPO). Nedávno bylo prokázáno, že více než třetina nemocných po transplantaci ledviny trpí anémií (Vanrenterghem, 2004). U nemocných po transplantaci ledviny byl dosud EPO podáván v případech, kdy je již přítomna pokročilá dysfunkce štěpu a nemocní mají opět renální anémii způsobenou nedostatečnou produkcí erythropoetinu štěpem, a tato anémie je často potencionována i léčbou myelotoxicky působícími imunosupresivy. Často jsme v klinické praxi konfrontováni s názorem, že se těžká anémie u nemocných v prvním období po transplantaci ledviny má léčit pomocí EPO. Komentovaná studie tento názor značně zpochybňuje. Pro normalizaci hladin hemoglobinu krátce po transplantaci bylo zapotřebí vysokých dávek EPO, které často přesahovaly 9 000 U týdně. Průměrná spotřeba EPO u chronicky dialyzovaných nemocných je přitom výrazně nižší. Tato studie prokázala, že léčba EPO po transplantaci sice poněkud urychluje normalizaci hladin hemoglobinu, avšak náklady, které bylo nutno na tuto léčbu vynaložit, zjevně zastínily případný prospěch. Funkční transplantovaná ledvina je navíc sama schopna poměrně rychle



produkovat erythropoetin, takže nejlepším nástrojem, jak normalizovat hladinu hemoglobinu po transplantaci, je zajistit výbornou funkci štěpu. V uvedené studii byli nemocní léčeni standardní imunosupresivní trojkombinací založenou na cyklosporinu, azathioprinu a prednisonu. V současné praxi se již ale azathioprin nepoužívá a ve většině center je nahrazen mykofenolát mofetilem a v některých případech i sirolimem; jako základní imunosupresivum se stále častěji uplatňuje tacrolimus (Kaufman, 2004). Většina z těchto preparátů je přitom více myelotoxická než azathioprin, takže je sporné, zda by byla potřeba ještě vyšších dávek EPO. V některých centrech v USA se přitom již používá imunosupresivní protokol založený na kombinaci mykofenolát mofetilu a sirolimu. Inhibitory kalcineurinu (cyklosporin A nebo tacrolimus) se v tomto režimu nepoužívají vůbec. Významnou komplikací této léčby je ale anémie, kterou je třeba korigovat vysokými dávkami EPO (Flechner, 2004). I když se zatím tento režim v Evropě příliš neuplatňuje, má jistě smysl v těch případech, kdy byla transplantována ledvina od marginálního dárce, s delší studenou či dokonce s teplou ischemií. Budeme tedy brzy konfrontováni se situací, kdy bude třeba některé nemocné po transplantaci ledviny léčit vysokými dávkami EPO. Jistě nemá valný smysl podávat EPO po transplantaci těm nemocným, u nichž ještě není známa hodnota ferritinu, nebo těm, kteří jsou léčeni pro závažnou bakteriální nebo virovou infekci. Závěr, který je možno nyní učinit, je ten, že paušální léčba EPO bezprostředně po transplantaci nemá valný smysl a měla by být vyhrazena nemocným vyžadujícím imunosupresi více myelotoxickými preparáty.

#### Literatura

Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004;4:1776-1785.

Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, et al. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 9:38-53.

Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5:V54-58.

## Protokolární biopsie po transplantaci ledviny

Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, Radermacher J, Hiss M, Kreipe H, Haller H. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: A protocol biopsy study. *Kidney Int* 2005;67:341-348.

Chronická transplantální nefropatie (chronic allograft nephropathy – CAN) představuje nejčastější příčinu ztráty funkce transplantované ledviny. Klinickým korelátem je zhoršení funkce štěpu, vysoký krevní tlak a proteinurie. Histologickým korelátem je intersticiální fibróza a tubulární atrofie, v pozdějších stadiích onemocnění jsou patrné intimální hyperplazie a glomerulopatie. Protokolární biopsie, které jsou prováděny v pravidelných, předem domluvených, intervalech představují možnost, jak studovat výskyt a rizikové faktory vzniku chronické transplantální nefropatie v daných časových úsecích. Autoři této práce prováděli v Hannoverském centru protokolární biopsie v 6., 12. a 26. týdnu po transplantaci ledviny. K biopsii používali automatické jehly o síle 18 G, které byly později změněny za silnější 16 G, protože vzorky nebyly dostatečně reprezen-

tativní. Nemocní byli o programu protokolárních biopsií informováni ještě před transplantací a před každou jednotlivou biopsií podepisovali informovaný souhlas. Biopsie byly prováděny ambulantně, po biopsii byli nemocní sledováni po čtyři hodiny a teprve když neměli žádné komplikace a sonografická kontrola neodhalila krvácení, mohli odejít domů. Histologické vzorky byly hodnoceny podle Banffské klasifikace. Celkem bylo provedeno 688 protokolárních biopsií. Všechny tři biopsie podstoupilo 190 nemocných, 70 nemocných mělo známky chronické transplantální nefropatie v poslední protokolární biopsii, kdežto 120 nemocných tyto známky nemělo. Klinické a laboratorní parametry pak byly předmětem jednorozměrové a mnohorozměrové analýzy s cílem odhalit rizika vzniku chronické transplantální nefropatie ve 26. týdnu.



Subklinické rejekce (bez zhoršení funkce štěpu) byly přítomny ve 14 % protokolárních biopsií. Výskyt akutních rejekcí ve všech biopsiích, protokolárních i indikovaných pro zhoršení funkce štěpu, byl 30 %. Akutní rejekce byly častěji přítomny v první a nejméně často v poslední protokolární biopsii. Známky chronické transplantální nefropatie byly přítomny v 5 % biopsií v 6. týdnu, v 11 % ve 12. týdnu a v 37 % ve 26. týdnu po transplantaci ledviny. Velmi zajímavý byl popis nefrokalcinózy v 18 % v poslední biopsii. Tito nemocní měli také vyšší hladiny parathormonu a většina z nich následně podstoupila parathyreoidektomii. Nález nefroangiosklerózy v protokolární biopsii dobře koreloval se stářím dárce.

Výsledky jednorozměrové analýzy ukázaly, že nemocní s chronickou transplantální nefropatií ve třetí protokolární biopsii měli horší renální funkci v době první a druhé biopsie, měli delší čas studené ischemie a častěji měli i ledvinu od kadaverózního dárce. Z mnohorozměrové analýzy pak vyplynulo, že rizikem vzniku chronické transplantální nefropatie v poslední biopsii je přítomnost CAN ve 2. biopsii, nižší GFR při 2. biopsii, nefrokalcinóza v první biopsii a přítomnost akutní rejekce ve druhé biopsii.

#### KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie Schwarzové a spol. je další studií zabývající se výskytem chronické transplantální nefropatie (CAN) v protokolárních biopsiích po transplantaci ledviny. Její význam spočívá především v popisu výskytu CAN. Z dnešního pohledu již není překvapením její vysoký výskyt brzy po transplantaci. Histologické známky CAN mělo 37 % biopsií ve 26. týdnu. V současnosti nejvíce citovaná práce Nankivella a spol. (2003) prokázala, že ve 12. měsíci po transplantaci je CAN přítomna u více než 90 % všech protokolárních biopsií. Protokolární biopsie po transplantaci ledviny se provádějí i u nás. V našem souboru se chronická transplantální nefropatie vyskytla ve 12. měsíci



u 65 % nemocných (Viklický, 2003). Protože je výskyt CAN v protokolárních biopsiích vysoký a přitom většina nemocných má ještě téměř normální nebo přinejmenším stabilní funkci transplantované ledviny, je jasné, že přítomnost CAN v 6. nebo ve 12. měsíci představuje zjevné riziko pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny. Předmětem současného výskytu je tedy identifikovat rizikové faktory, které ovlivní časný vznik chronické transplantární nefropatie. Jedním z dlouhodobě známých faktorů je výskyt akutní rejeckce, což ukázala i komentovaná studie. Tyto akutní rejeckce byly léčeny. Kromě akutních rejeckcí v protokolárních biopsiích vzácnějších se ale častěji vyskytly i subklinické rejeckce. Zatím není jasné, jak k nim přistupovat. Autoři této studie léčili jen ty nemocné, u nichž se při nálezů subklinické rejeckce sérová koncentrace kreatininu zhoršila o 15 %. V některých centrech nejsou subklinické rejeckce léčeny vůbec, v některých jsou léčeny všechny. Přítomnost subklinické rejeckce nebyla v této studii potvrzena jako rizikový faktor pro vznik CAN. Výskyt subklinických rejeckcí s časem klesá a ukazuje se, že má-li je protokolární biopsie zachytit, má být provedena do půl roku po transplantaci ledviny. Mezi další rizikové faktory jejího vzniku patří delší ischemický čas (v této studii potvrzen jen v jednorozměrové analýze) a dárcovské faktory (zde kadaverózní dárce a přítomnost nefroangiosklerózy, která byla zjevně dárcovského původu). Asi nejzajímavější byl častý výskyt nefrokalcinózy u nemocných s CAN. Tito nemocní měli vyšší hladinu parathormonu a častěji vyžadovali parathyreoidektomii (PTE) po transplantaci. Jedním z poselství této studie tak může být doporučení autorů provádět PTE u nemocných s výraznou hyperparathyreózou ještě před transplantací a nečekat na spontánní potlačení aktivity příštítných tělísek po transplantaci, protože – jak je nyní dokumentováno – tento přístup přináší možné riziko vzniku chronické transplantární nefropatie. Ostatní známé rizikové faktory nebyly v této studii potvrzeny nebo nebyly analyzovány. Tato studie tak přinesla další kamínky do mozaiky našeho poznání o výskytu a rizicích vzniku chronické transplantární nefropatie, fenoménu, který se v posledních 15 letech intenzivně studuje a který stále není dostatečně objasněn.

#### Literatura

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–33.

Viklický O, Matl I, Voska L, Böhmová R, Jarešová M, Lácha J, Lodererová A, Stříž I, Teplán V, Vítko Š. TGF- $\beta_1$  expression and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res* 2003;52:353–360.

## Zpomalení progresse polycystické choroby ledvin po podání rapamycinu

Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):46–51.

Úvodem původní experimentální práce je zdůrazněna skutečnost, že polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu odpovídá v USA za 5–10 % všech příčin nezvratného selhání ledvin vyžadujícího dialyzační či

transplantační léčbu a také fakt, že účinná léčba u této choroby není k dispozici.

Heterozygotní krysy Han:SPRD vykazují řadu rysů blízkých polycystické chorobě ledvin u lidí: 1) dědičnost AD typu; 2) poměrně pozvolná progresse do stadia chronického selhání ledvin s anémií, hypertenzí a urémií; 3) oboustranné postižení ledvin cystami; 4) zvýšená proliferativní aktivita buněk v renálních cystách; 5) agresivnější průběh onemocnění u samčích (mužských) jedinců (Cowley, 1993). Z těchto důvodů představuje krysa Han:SPRD vhodný zvířecí model lidské polycystické choroby ledvin, přestože jeho genový podklad – resp. mutace – je umístěn odlišně od obou genů polycystické choroby ledvin u lidí (tzn. genů PKD1 či PKD2). Údaje získané z pozorování u lidské formy polycystické choroby ledvin i experimentálních modelů nasvědčují tomu, že při vývoji a/nebo růstu cyst hraje klíčovou roli abnormální proliferace tubulárních epiteliálních buněk (Wilson, 2004). Genetickými manipulacemi u myši lze navodit proliferaci tubulárních epiteliálních buněk a vývoj cyst (Schaffner, 1993).



Protože rapamycin je účinná imunosupresivní látka s významnými antiproliferačními vlastnostmi, cílem studie bylo zjistit, zda lze podáním rapamycinu zpomalit vývoj cyst a tím zpomalit i progresi polycystické choroby ledvin. Studie byla provedena u heterozygotních (Cy/+) a normálních, tj. kontrolních (+/+) samců krys Han:SPRD. U heterozygotních krys se na rozdíl od normálních vyvinuly projevy polycystické choroby ledvin do osmi týdnů (zdvojnásobení velikosti ledvin a selhání ledvin). Rapamycin byl samcům Cy/+ a +/+ podáván v dávce 0,2 mg/kg/den intraperitoneálně či prostřednictvím vehikulu (ethanol) po dobu pěti týdnů. Ve věku osmi týdnů byla zvířata usmrcena a ledviny vyšetřeny. Pro posouzení hustoty objemu cyst byly hodnoceny řezy barvené hematoxylinem-eosinem. Imunohistochemický průkaz proliferujícího nukleárního antigenu (PCNA) byl uskučtečněn za užití protilátek proti PCNA. V tubulech byl vyhodnocen počet PCNA-pozitivních buněk. Za necystický tubulus byl považován tubulus < 50  $\mu$ m v průměru.

Výsledky. Byl sledován účinek rapamycinu na hmotnost, poměr 2ledviny/celková hmotnost, hustotu objemu cyst a plazmatickou koncentraci dusíku urey. Krysy (+/+ i Cy/+) léčené rapamycinem měly proti skupinám krys (+/+ i Cy/+), jimž bylo podáno vehikulum, úbytek na váze –22 %. Poměr 2ledviny/celková hmotnost byl zvolen s cílem korigovat nižší hmotnost krys v důsledku léčby rapamycinem. Uvedený poměr byl významně nižší ve skupině cystických zvířat (Cy/+) léčených rapamycinem proti skupině cystických zvířat léčených vehikulem ( $p < 0,0001$ ). Velikost ledvin se u cystických (Cy/+) zvířat více než zdvojnásobila, přičemž léčba rapamycinem zmenšila objem ledvin o 65 %. Denzita

objemu cyst byla v důsledku léčby rapamycinem snížena o více než 40 %. Rapamycin rovněž zabránil vzestupu dusíku urey u cystických zvířat.

**Diskuse.** Rapamycin (sirolimus) je bakteriálně odvozená látka působící především na serin treoninkinázu, která hraje ústřední roli v regulaci buněčných aktivit, jako jsou proliferace, růst, diferenciacie migrace a přežívání (Huang, 2003). Účinek rapamycinu byl a je ověřován především v rámci protinádorové léčby a v rámci imunosupresivní (potransplantační) léčby. Konzistentním nálezem v rámci komentované studie byl pokles proliferativní aktivity buněk v důsledku léčby rapamycinem jak v cysticky změněných, tak v cysticky nezměněných tubulárních buňkách. Dalším zajímavým zjištěním je zvýšená proliferativní aktivita v cysticky nezměněných tubulech u Cy/+ zvířat proti kontrolním zdravým zvířatům; tato zvýšená proliferativní aktivita tubulárních buněk (ovlivnitelná do značné míry rapamycinem) zřejmě předchází cystické dilataci tubulů. Součástí diskuse je také úvaha o možných příčinách úbytku váhy u zvířat léčených rapamycinem a je vyjádřena naděje, že se tento účinek projeví v menší míře (či neprojeví vůbec) v rámci probíhajících experimentálních studií, kde je nižší dávka rapamycinu aplikována v delším časovém horizontu.

Rapamycin se zdá být velmi nadějnou látkou pro léčbu polycystické choroby ledvin, která v experimentálním modelu krysy Han:SPRD inhibuje růst cyst a velikost ledvin, snižuje proliferativní aktivitu tubulárních buněk a omezuje ztrátu funkce ledvin.

## KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Komentovaný článek, zabývající se možnostmi (experimentálního) ovlivnění růstu cyst v ledvinách munosupresivním lékem s antiproliferačním působením – rapamycinem, lze vnímat buď s určitou nedůvěrou či s nadšením – dle povahového založení a také úměrně zkušenostem čtenáře s danou problematikou. Jistě již zařazení článku do rubriky Fast Track naznačuje, že problematika je redakcí vnímána jako „žhavé téma“, zasluhující si být urychleně zveřejněno.*

*Snaha o ovlivnění proliferativních dějů, které patří předcházejí či provázejí samotný děj cystogeneze, navazuje na podobné léčebné přístupy testované na experimentálních modelech v uplynulých letech. S podobným zaměřením jako rapamycin byl již v minulosti na zvířecím modelu polycystické choroby ledvin testován inhibitor EGF receptorové tyrosinkinázy (Torres, 2003). Rozvoj cystického postižení byl sice zpomalen, nikoli však rozvoj selhání ledvin. Další antiproliferační látka paclitaxel sice u vrozeného myšího modelu (myš cpk) polycystické choroby ledvin zřetelně snižovala jak rozvoj cystického postižení, tak příznivě ovlivňovala mortalitu zvířat (Woo, 1994), k velkému zklamání však na cystickém modelu krysy Han:SPRD vývoj choroby neovlivnila, a navíc zvýšila mortalitu (Martinez, 1997). Z dalších imunosupresivních látek se v minulosti studoval účinek methylprednisolonu, který se příznivě uplatnil na zpomalení rozvoje fibrózy a progresu polycystické choroby ledvin u krysy Han:SPRD (Gattone, 1995).*

*Samotný rapamycin se vyznačuje natolik výraznou antiproliferační aktivitou, že v kardiovaskulární chirurgii jsou implan-*

*továny stenty potažené rapamycinem s cílem zabránit restenóze cévního řečiště. Podle výsledků publikované studie se zdá být účinek rapamycinu velmi přesvědčivý – příznivě ovlivnil nejen růst cyst, ale také funkční pokles ledvin a proliferativní aktivitu tubulárních/cystických buněk. Na druhé straně lze oprávněně namítnout, že testované skupiny krysy byly poměrně malé, byli testováni pouze samci a některé jevy – jako prokazatelný úbytek na váze u krysy léčené rapamycinem či úhyn dvou testovaných zvířat – mohou mít větší závažnost, než je patrné z této první studie. Značnou nejistotou bude patrně provázena snaha o průkaz obdobného účinku při léčbě rapamycinem i u dalších experimentálních modelů polycystické choroby ledvin. Teprve po úspěšném absolvování tohoto „kola“ ověřování by patrně bylo možno uvažovat o testování účinku léčby rapamycinem v klinickém experimentu.*

*Pokud bychom chtěli výše uvedený experiment zasadit do rámce současných snah o nalezení účinné léčby polycystické choroby ledvin, je vhodné uvést, že tyto snahy byly do značné míry podníceny recentními poznatky týkajícími se úlohy a funkce genových produktů při vzniku onemocnění. Důležitým objevem bylo zjištění, že genové produkty – polycystiny – jsou mj. lokalizovány v renálních primárních ciliích, kde mají určitou senzorovou funkci a ovlivňují regulaci intracelulárního Ca<sup>2+</sup>. Je pravděpodobné, že pro udržení diferencovaného epiteliálního fenotypu (vyznačujícího se kontrolovanou sekrecí tekutin a kontrolovanou proliferativní aktivitou buněk) je nutná přesná funkční koordinace mezi cAMP, signálními sekvencemi Ras/Raf/MEK/ERK a hladinami intracelulárního Ca<sup>2+</sup> (regulovanými do určité míry genetickými defekty v rámci polycystické choroby ledvin). Za možné nové terapeutické přístupy, zaměřené na ovlivnění klíčových patogenetických dějů, považuje proto Torres především snahu o zvýšení intracelulárního Ca<sup>2+</sup>, dále snahu o snížení signálních procesů, jichž se účastní struktury Ras/Raf/MEK/ERK a konečně snahu o snížení cAMP v distálním nefronu a sběrném kanálku (Torres, 2004). Jednou z kandidátních látek by mohl být OPC31260, což je V2 receptorový agonista, snižující ledvinový cAMP. U čtyř zvířecích modelů polycystické choroby ledvin byl růst cyst po podání této látky inhibován. Příslibem pro možné uplatnění tohoto preparátu u lidí je jeho renální selektivita a příznivý bezpečnostní profil.*

*Je pravděpodobné, že s novým rozvojem poznatků o patogenezi polycystické choroby ledvin, spolu s vývojem nových léčebných látek, bude možno dnes již „klasické“ léčebné přístupy (snaha o kontrolu arteriálního krevního tlaku, blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron) doplnit a kombinovat s přístupy zaměřenými na ovlivnění jiných etází cystogeneze a progresu polycystické choroby ledvin.*

## Literatura

- Cowley BD Jr, Gudapaty S, Kraybill AL, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. *Kidney Int* 1993;43:522–534.
- Gattone VH2, Cowley BD Jr, Barash BD, et al. Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995;25:302–313.
- Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:371–377.
- Martinez JR, Cowley BD, Gattone VH, et al. The effect of paclitaxel on the progression of polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1997;29:435–444.
- Schaffner DL, Barrios R, Massey C, et al. Targeting of the rasT24 oncogene to the proximal convoluted tubules in transgenic mice results in hyperplasia and polycystic kidneys. *Am J Pathol* 1993;142:1051–1060.



Torres VE. Therapies to slow polycystic kidney disease. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98(1):e1-7.

Torres VE, Sweeney WE Jr, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003;64:1573-1579.

Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-164.

Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994;368:750-753.

## Selhání ledvin asociované s nádorovým onemocněním nebo jeho léčbou

Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151-161.

Úvodem je podán přehled různých typů selhání ledvin vyskytujících se při nádorovém onemocnění. Je zdůrazněna skutečnost, že prerenální typ selhání ledvin se vyskytuje běžně a spektrum tzv. renálního typu selhání ledvin je velmi široké. Obstrukce může postihnout urogenitální trakt na jakékoli úrovni, přičemž příčiny mohou být pestré. Ačkoli mnohé solidní a hematologické zhoubné nádory mohou pronikat do parenchymu ledvin, nebývají klinické důsledky této invaze obvykle příliš závažné. U difúzně se vyskytujících lymfomů a leukémií bývá podezření na renální postižení tohoto typu obvykle potvrzeno funkční úpravou ledvin v návaznosti na zahájení protinádorové léčby. *Tumor lysis syndrom* představuje metabolické komplikace vznikající v důsledku rychlého buněčného obratu nádoru či v důsledku rozpadu buněk nádoru následkem chemoterapie. Syndrom zahrnuje hyperurikémii, hyperfosfatémii, hypokalcémii, hyperkalémii a akutní selhání ledvin. Projevuje se ve dvou variantách, vyznačujících se buď výraznou hyperurikémií, či zvýšenými plazmatickými hladinami fosfátů. Nejčastěji se syndrom objevuje v rámci leukémií či lymfomů. Léčba spočívá v úpravě poruchy elektrolytů a v dostatečné hydrataci; v závažných případech je nutné užít dialyzační léčbu. Nově se do prevence a léčby syndromu zavádí enzym *urikáza*, který katalyzuje oxidaci kyseliny močové na allantoin (Ronco, 2004). Úřad FDA v USA nedávno schválil užití *rasburikázy* (polyethylenglykolový modifikovaný rekombinantní přípravek urikázy) pro klinické užití u pediatrických pacientů v rámci prevence tumor lysis syndromu. Předběžné testy prokázaly vyšší účinnost a bezpečnost (nižší výskyt alergických reakcí) ve srovnání s allopurinolem (Coiffier, 2003). Ačkoli je výskyt *glomerulárních chorob* souvisejících s přítomností tumoru relativně nízký, byly paraneoplastické glomerulonefritidy opakovaně popsány. Nejčastěji se uvádí výskyt membranózní glomerulonefritidy vázané na přítomnost karcinomu. Mechanismus vzniku není jasný, úspěšná léčba tumoru způsobuje ústup glomerulárních změn.

Pojmem *trombotická mikroangiopatie (TMA)* je označován soubor klinických příznaků, jejichž podkladem je přítomnost intrarenálních či mikrovaskulárních trombů spolu se zánětlivými změnami endotelu a obstrukcí mikrocirkulace. K základním diagnostickým kritériím TMA patří mikroangiopatická hemolytická anémie a trombocytopenie; běžně se vyskytují selhání ledvin, trávicí obtíže a neurologické pro-

jevy. Trombotická mikroangiopatie může být vázána jak na přítomnost nádoru (až u 5,7 % metastazujících karcinomů, zvl. žaludku, je přítomna mikroangiopatická hemolytická anémie), tak na podanou chemoterapii. Prototypem protinádorové léčby vedoucí ke vzniku TMA býval mitomycin C; z nových léků vyvolává TMA nukleosidový analog *gemcitabin*. Novější práce udávají kumulativní incidenci TMA až v 0,31 %, což výrazně přesahuje dřívější údaje o výskytu TMA (Humphreys, 2004). Při léčbě gemcitabinem předchází vzniku TMA obvykle vývoj arteriální hypertenze (vznikající patrně v důsledku glomerulární ischemie podmíněné mikrovaskulární kapilární obstrukcí); včasný záchyt hypertenze je cenným vodítkem pro odhalení latentní TMA.

*Bisfosfonáty* jsou protiresorpční látky, které se běžně užívají k léčbě osteolytických metastáz a hyperkalcémie u onkologických malignit. Jelikož jsou vylučovány v nezměněné podobě močí, mohou nepřiměřeně vysoké dávky bisfosfonátů působit nefrotoxicky. Konkrétně při léčbě pamidronátem byl opakovaně pozorován vývoj nefrotického syndromu majícího za histologický korelát tzv. kolabující glomerulopatii. Z hlediska preventivního se lze při léčbě bisfosfonáty vyvarovat závažnějšího nefrotoxického účinku tím, že je sledována proteinurie, nejsou překračovány doporučené dávky a dávky jsou upraveny úměrně stupni renální insuficience.

*Základním účelem TKD* je umožnit podání protinádorové terapie v dávkách, které by za jiných okolností byly letální. Konvenční myeloablativní (allogenní či autologní) TKD užívá přípravné režimy spočívající v chemoterapii a ozařování, cílených na zničení samotné nemoci a kostní dřeně. Následně se znovuvytváří hematopoetický systém dodáním kmenových buněk do organismu. Z důvodu značné toxicity klasických myeloablativních technik byly nově vyvinuty nemyeloablativní (tzv. mini-allo) transplantace spočívající na poněkud odlišném principu – je využit účinek graft versus tumor.



TKD je spojena s výskytem akutního selhání ledvin dosahujícím až 33% incidence, přičemž výskyt u autologní TKD je nižší než u TKD allogenní (nejspíše proto, že se neuplatňuje reakce štěp versus příjemce a nejsou podávány potenciálně nefrotoxické imunosupresivní látky typu kalcineurinových inhibitorů). U nemyeloablativní allogenní TKD je výskyt akutního selhání ledvin nižší než u TKD myeloablativní. Nejvýznamnější příčinou akutního selhání ledvin bývá venookluzivní choroba, která bývá vyvolána působením přípravného režimu zahrnujícího cyklofosamid, busulfan a/nebo celotělové ozařování. Venookluzivní choroba se manifestuje jako hepato-renální syndrom. Jaterní postižení má různou závažnost, která se v mezím případech projevuje jaterním selháním s infaustní prognózou. Samotné akutní selhání ledvin má podobu především funkčních změn, nikoli změn



morfologických. Kromě symptomatické léčby probíhají klinické zkoušky látek, které by mohly působit v prevenci či léčbě venookluzivní choroby převážně antitrombotickým či trombolytickým účinkem. Dalším významným typem ledvinného poškození v rámci TKD je *chronické onemocnění ledvin*, které má převážně původ v TMA mírného stupně. Diagnózu této formy poškození lze obvykle stanovit na základě laboratorních vyšetření. K ledvinnému poškození (příp. chronickému) může přispívat nefrotoxický účinek kalcineurinových imunosupresiv (cyklosporin, tacrolimus). Závěrem jsou rozvedena jednotlivá preventivní a léčebná opatření doporučená v rámci chronického poškození ledvin.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Problematika maligních nádorů a renálních komplikací vázaných jak na samotný průběh onemocnění, tak na možný nežádoucí účinek protinádorové léčby nabývá na významu s tím, jak populace stárne a úměrně tomu stoupá výskyt nádorů, dále s tím jak se objevují nové možnosti protinádorové léčby a konečně také v souvislosti s rozšiřujícími se možnostmi dialyzační léčby.*

Již v úvodu článku je vyzdvížen mimořádný význam renálních komplikací vázaných na mnohočetný myelom. Přibližně 20 % všech případů myelomu je spojeno se selháním ledvin, které zhoršuje průběh a prognózu mnohočetného myelomu. Ačkoli myelom představuje pouze 1 % všech zhoubných nádorů, způsobuje až 58 % všech případů chronického selhání ledvin vázaných na malignitu. Nejčastějšími projevy ledvinného poškození u myelomu jsou tzv. myelomová ledvina (v angl. příhodněji tzv. „cast nephropathy“), amyloidóza a nemoc z ukládání lehkých řetězců.

Další poznámku si zaslouží diagnostika přímé invaze renálního parenchymu nádorem. Podezření na tento typ poškození vzniká především tehdy, dochází-li v určité časové vazbě k manifestaci onkologického onemocnění (např. leukémie) a současně ke zhoršování funkce ledvin (případně s dalšími typickými změnami, jako je např. zvětšení ledvin). Renální biopsie za této situace je indikována jen vzácně a invaze maligními buňkami bývá potvrzena spíše samotným efektem léčby než jinými diagnostickými metodami (Merta, 2002). V důsledku dnes již standardně zavedených opatření se sice výskyt tumor lysis syndromu snížil, avšak nevymizel zcela. U 41 pacientů s akutní leukémií, kterým byl podán preventivně allopurinol, se vyvinul mírný tumor lysis syndrom u 22 osob, středního stupně u dvou osob a závažného stupně u jedné osoby (bez nutnosti dialyzační léčby) (Razis, 1994). Z hlediska výskytu glomerulárních chorob vázaných na přítomnost tumoru si zasluhuje zmínku možný vztah mezi zvýšeným výskytem maligních tumorů u vaskulitid (Pankhurst, 2004). Je přitom zřejmé, že tento vzájemný vztah není podmíněn imunosupresivní léčbou. Autoři navrhuji, aby tumory byly zvažovány v diferenciální diagnostice ANCA-asociované vaskulitidy.

Léčba gemcitabinem je předmětem několika sdělení z onkologických pracovišť v ČR, z dostupné literatury se nezdá být problémem nefrotoxicity nikterak zvláště zdůrazněn.

Kolabující glomerulopatie, zmiňovaná v rámci nefrotoxického působení pamidronátu, je vzácná morfologická forma glo-

merulárního poškození, která je popisována se stoupající frekvencí. Morfologicky vykazují klíčky glomerulu kolaps různého stupně, souběžně s přítomností promínajících epitelálních buněk. V Bowmanově prostoru lze prokázat materiál podobající se tubulárním válcům. Také tubuly jsou patologicky změněny, dilatovány a obsahují válce. Klinicky se kolabující glomerulopatie projevuje závažnou proteinurií a rychlou progresí do stadia selhání ledvin. Dříve byla tato převážně morfologická jednotka popisována především u pacientů s HIV pozitivitou, nověji se pozoruje i u dalších stavů, jako jsou např. lymfoproliferativní onemocnění, systémový lupus, virové infekce apod. Zatím není zřejmé, jakým společným mechanismem vyvolávají tyto choroby vývoj této zvláštní formy glomerulárního poškození (Laurinavicius, 2002).

V článku je pouze okrajově zmíněno renální poškození vyvolané methotrexatem, cisplatinou či ifosfamidem, které způsobují předilekčně tubulární poškození. Četnost klinických projevů způsobených těmito protinádorovými léky jistě není zanedbatelná a zasluhovala by si samostatnou diskusi.

Užití TKD se stále rozšiřuje – celosvětově se počet TKD u dospělých odhaduje na 50 000 ročně. Mezi akutním selháním ledvin vzniklým v důsledku myeloablativní a nemyeloablativní allogenní TKD je možno nalézt určité rozdíly: u myeloablativní se na rozdíl od nemyeloablativní TKD uplatňuje především nefrotoxický účinek kalcineurinových inhibitorů, bývá přítomna venookluzivní choroba a časově se akutní selhání ledvin vyskytuje především v prvních třech týdnech po TKD. Pokud jsou v článku zmiňovány látky použitelné při prevenci či léčbě venookluzivní choroby, patří k nejslibnějším preparátům de fibrotid (jednovláknový polydeoxyribonukleotid) (Richardson, 2002).

Závěrem lze uvést, že poškození ledvin nezřídka komplikuje průběh maligního onemocnění či průběh jeho léčby. Spektrum různých typů poškození především zahrnuje akutní a chronické selhání ledvin, nefritický či nefrotický syndrom a tubulární poruchy. Prevencí či včasnou léčbou lze naštěstí zamezit vzniku či zvrátit průběh u řady těchto komplikací, zvláště při využití nových preventivních či léčebných postupů.

## Literatura

- Coiffier B, Mounier N, Bologna S; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402–4406.
- Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004;100:2664–2670.
- Merta M, Jelinkova E, Zabka J, et al. Renal infiltration in lymphoma – diagnosis in renal biopsy (case report). *Sbor Lek* 2002;103:405–409.
- Laurinavicius A, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy – a new pattern of renal injury. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:106–115.
- Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1532–1535.
- Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol* 1994;91:171–174.
- Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–3067.
- Ronco C, Bellomo R, Inguaggiato P, et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemic renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2004;144:158–165.

## Klidový energetický výdej jako ukazatel metabolického stavu dialyzovaných pacientů

Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Colugnati FAB, Cuppari L. Resting energy expenditure of chronic kidney disease patients. Influence of renal function and subclinical inflammation. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1008–1016.

**A**utoři měřili klidový energetický výdej (REE, resting energy expenditure) u pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin a posuzovali, zda se naměřené hodnoty s klesající funkcí ledvin mění. Dále sledovali, zda naměřené hodnoty REE mají vztah ke koncentracím CRP, tj. jsou-li změněny (subklinickým) zánětem.

Protrahovaný nepoměr mezi zvýšeným energetickým výdejem a nižším příjmem energie vede k malnutrici. Znalost energetického výdeje proto pomáhá určit energetickou potřebu pacienta. Lze též posoudit, zda se za případnou malnutrici skrývá spíše nedostatečný energetický příjem, či naopak zvýšený energetický výdej. V klinické praxi se bazální energetická spotřeba neměří a nahrazuje se stanovením REE (hodnoty REE jsou přibližně o 10 % vyšší).

Malnutrice pacientů se selháním ledvin je častá a stále není jednoznačně objasněna. Vyvíjí se již při iniciálním poklesu renální funkce a má progresivní charakter. Vysvětluje se snížením příjmu potravy (dietní doporučení; anorexie), metabolickými změnami spojenými se selháním ledvin (inzulinorezistence a mnohé další, včetně zánětlivé aktivace při selhání ledvin) a přidruženými nemocemi. Žádné z těchto vysvětlení nedává konečnou odpověď. Právě znalost klidového energetického výdeje by mohla k objasnění patogeneze malnutrice přispět: pokud by energetický výdej byl vyšší než u osob s normální funkcí ledvin, znamenalo by to, že k malnutrici přispívají metabolické (katabolické) děje více než nedostatečný příjem živin.

Měření klidového energetického výdeje je metodicky poměrně náročné. Možná i proto se jím zabývají jen nečetné studie. Sledovaný soubor, který prezentují autoři, je z dosud publikovaných studií jedním z největších ( $n = 91$  osob; 61 % mužů), větší soubor prezentuje jen práce Wanga zaměřená na peritoneálně dialyzované pacienty (2004). Charakteristika souboru prezentovaného Avesani a spol. je následující: věk  $50,7 \pm 12,6$  roků; hypertenzní nefroskleróza u 34 %, chronická glomerulonefritida u 16 %, polycystóza ledvin u 13,2 %, u ostatních jiná diagnóza či neznámá příčina selhání ledvin, nepřítomnost diabetu. Všichni byli v klinicky stabilizovaném stavu, s normální funkcí štítné žlázy, bez klinických známek zánětu či infekce a bez léčby kortikosteroidy nebo imunosupresivy. U všech byl stanoven metodou nepřímé kalorimetrie klidový energetický výdej.

Současně byly změřeny sérové koncentrace kreatininu (průměrná hodnota  $283 \pm 155$   $\mu\text{mol/l}$ ), močoviny ( $15,2 \pm 7,06$   $\text{mmol/l}$ ), hydrogenkarbonátu ( $23,4 \pm 4,06$   $\text{mmol/l}$ ), albuminu ( $407 \pm 4$   $\text{g/l}$ ), TSH (v normě u všech vyšetřovaných osob), PTH ( $224 \pm 231$   $\text{pg/ml}$ , rozmezí 7–1192) a CRP (imunochemiluminiscenci) a vypočítána clearance kreatininu (průměrná hodnota  $0,51 \pm 0,25$   $\text{ml/s}$ , rozmezí 0,08–1,08).

Hodnoty CRP byly v rozmezí 0,01–2,25  $\text{mg/dl}$ , tj. 0,1 až 22,5  $\text{mg/l}$  (protože nebyly rozloženy rovnoměrně, byl stanoven geometrický průměr, jeho hodnota = 2,6  $\text{mg/l}$ ), přitom 33 % pacientů mělo CRP vyšší než 5  $\text{mg/l}$ . To znamená, že jedna třetina pacientů měla laboratorní známky (subklinického) zánětu.

Rovněž bylo stanoveno tělesné složení (bioimpedometricky – zastoupení tří kompartmentů – celková tělesná voda, „lean body mass“ a tělesný tuk) a posouzena nutrice dle antropometrických ukazatelů. Dále byla vypočítána hodnota PNA (protein nitrogen appearance) podle rovnice Sargenta a Gotche (1979) pro nedialyzované pacienty s chronickým onemocněním ledvin (výpočet vychází ze stanovení odpadu urey do moči za 24 hodin, průměrná vypočtená hodnota 0,92  $\text{g/kg/den}$ ).

Dietní doporučení zahrnovala energetický příjem 30 až 35  $\text{kcal/kg/den}$  a 0,6–0,8  $\text{g bílkovin/kg/den}$  a skutečný příjem byl vyhodnocován z třídenních záznamů přijaté potravy. Jen 20 % pacientů mělo energetický příjem v doporučeném rozmezí, u ostatních byl nižší (průměr 26  $\text{kcal/kg/den}$ ). Průměrný příjem bílkovin dle dietních záznamů byl 0,78  $\text{g/kg/den}$ . Výsledky BMI ( $25,9 \pm 4,2$   $\text{kg/m}^2$ ), sérového albuminu a dalších parametrů ukázaly dobrý nutriční stav pacientů souboru.



Průměrná hodnota REE byla  $1\,340 \pm 227$   $\text{kcal/den}$  a byla v přímém vztahu s „lean body mass“ ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ), s PNA a též s BMI. To znamená, že klidový energetický výdej stoupá u pacientů s dobrým nutričním stavem, tento nález je očekávaný, resp. je platný pro zdravé osoby (bez onemocnění ledvin). Žádný z následujících ukazatelů (sérová koncentrace kreatininu, hydrogenkarbonátu, PTH a clearance kreatininu) nekoreloval se změřenou hodnotou REE.

Mnohočetná lineární regresní analýza prokázala, že nezávislými proměnnými, determinujícími hodnotu REE, jsou ve sledovaném souboru pouze věk a „lean body mass“, i tyto nálezy jsou shodné jako u osob bez poškození ledvin. To znamená, že onemocnění ledvin samo o sobě při jinak dobrém klinickém stavu neovlivňuje klidový energetický výdej. Ani při rozdělení pacientů do čtyř skupin dle stupně snížení clearance kreatininu nebyl nalezen vztah mezi funkcí ledvin a hodnotou REE. Autoři uzavírají, že klidový energetický výdej se při snížené funkci ledvin nemění.

Dále byl analyzován vztah CRP a REE: vzhledem k nerovnoměrnému rozložení výsledků CRP byly k výpočtu korelace použity hodnoty přirozeného logaritmu CRP, tyto hodnoty jeví hraniční korelaci s REE, tj. při stoupající hodnotě CRP (vyjádřené logaritmicky) se REE zvyšuje.

Další analýza změřených hodnot REE celého souboru byla provedena po rozdělení s ohledem na hodnotu CRP (rozdělení do tří skupin, třetí skupina měla koncentraci nad 5  $\text{mg/l}$ , neboli zvýšenou oproti referenčnímu rozmezí, tj. indikující subklinický zánět). Tato analýza ukázala, že u pacientů s CRP hodnotou vyšší než 5  $\text{mg/l}$  je REE v průměru

o 165 kcal/den vyšší než u pacientů s hodnotou CRP do 1,4 mg/l ( $1\,437 \pm 254$  kcal/den vs  $1\,272 \pm 186$  kcal/den). Přitom jediný další zaznamenaný rozdíl mezi těmito skupinami byl v sérové koncentraci albuminu ( $40,1 \pm 2,8$  g/l vs.  $38,5 \pm 4,4$  g/l;  $p < 0,05$ ), hodnoty „lean body mass“ či BMI byly shodné, stejně jako u všech dalších parametrů. Zvýšení CRP nad referenční mez je dle nálezů autorů předložené práce spojené s významným zvýšením energetického výdeje, neboli nárůst CRP je provázen hypermetabolismem. Tento nálezež je prioritní.

Autoři uzavírají, že samo snížení funkce ledvin nemá vliv na klidový energetický výdej. Současně konstatují, že klidový energetický výdej se zvyšuje u těch pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří mají zvýšené hodnoty CRP, a to i bez přítomnosti klinických známek zánětu.

## KOMENTÁŘ

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

*Měření energetické potřeby je poměrně obtížné. Opírá se o stanovení tzv. klidového energetického výdeje (REE). Ten se pro klinické účely obvykle počítá podle tzv. Hartus-Benedictovy rovnice. Lze ho i změřit, a to většinou metodou nepřímé kalorimetrie. Stanovení je poměrně náročné na standardizaci podmínek i na čas a přesnost.*

*Znalosti o klidovém energetickém výdeji dialyzovaných pacientů jsou jen částečné. Práce, které sledují REE u pacientů s onemocněním ledvin, nejsou četné. Jejich závěry jsou do značné míry protichůdné, pravděpodobně pro složitost podmínek a metodiky vyšetření a rozdílné složení vyšetřovaných souborů (většinou málo početných).*

*Hypoteticky bychom mohli očekávat při selhání ledvin pokles REE, neboť za fyziologických okolností se ledviny podílejí na REE sedmi procenty a tento podíl při selhání ledvin chybí.*

*Na druhou stranu lze očekávat i vzestup REE při zánětu či jiných příčinách zrychleného metabolismu při selhání ledvin (např. ke zvýšení energetického výdeje přispívá hyperleptinémie, inzulinorezistence a další, v citované práci je potvrzen význam zánětu, byť klinicky němého).*

*Montheon (1986) či Schneeweiss (1990) nenašli v hodnotách REE dialyzovaných pacientů oproti kontrolám rozdíl. Naopak Ikizler (1996) našel výrazně vyšší REE u hemodialyzovaných pacientů. Během prvních dvou hodin hemodialýzy se hodnoty dále zvyšovaly. Je však obtížné určit, zda se jednalo o důsledek „nekompatibility“ dialyzační procedury, neboť krátce před hemodialýzou pacienti požíli lehkou svačinu a mohlo se jednat o zvýšení v důsledku termogenetického účinku potravy. Obdobně zvýšení hodnot při selhání ledvin vysvětlují Kuhlman (2001) či Neyra (2003) právě metabolickými důsledky selhání ledvin spojenými s hypermetabolismem. Cuppari (2004) zatím jako jediný popsal souvislost vysokých hodnot REE s akcentovanou hyperparathyreózou dialyzovaných pacientů a dokumentoval pokles REE po parathyreoidektomii.*

*Předkládaná práce je jednou z nejkomplexnějších, sleduje souběžně více faktorů a uzavírá, že rozhodující není stupeň poškození funkce ledvin, ale přítomnost metabolických faktorů (zvýšení CRP).*

*Přibližně jedna třetina pacientů se selháním ledvin má zvýšené hodnoty CRP (Stenvinkel 1999; Panichii 2002). Tito pa-*

*cienti přitom nemusejí mít klinické známky zánětu a příčina zvýšené hodnoty CRP nemusí být zřejmá. Dává se do (nepříliš objasněné) souvislosti s urémií jako takovou a s vlivem dialyzační procedury. V konečném důsledku je spojen s malnutricí a aterosklerózou (syndrom MIA).*

*Jak ukázaly prioritní nálezy Avesani a spol., i mírně zvýšené hodnoty CRP ( $> 5$  mg/l) jsou již provázeny vzestupem REE, a to i u pacientů klinicky asymptomatických. Tento skrytý hypermetabolismus by se v dlouhodobém důsledku mohl projevit malnutricí a autoři chtějí tuto hypotézu ověřit v longitudinálním sledování.*

## Literatura

- Cuppari L, De Carvalho AL, Avesani CM. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2933–2939.
- Ikizler A, Wingard RL, Sun M, et al. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2646–2653.
- Kuhlmann U, Schwickadi M, Trebst R, et al. Resting metabolic rate in chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2001;11:202–206.
- Monteon FJ, Laidlaw ST, Sahib JK, et al. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2003;30:741–747.
- Neyra R, Chen KY, Sun M Shy Y, et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:36–42.
- O'Sullivan AJ, Lawton JA, Chan M, et al. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney* 2002;39:369–375.
- Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002;91:594–600.
- Sargent JA, Gotch FA. Mass balance: a quantitative guide to clinical nutritional therapy. *J Am Diet Assoc* 1979;75:547–555.
- Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990;52:596.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899–1911.
- Wang AY, Sea MM, Tang N, et al. Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3134–3143.

## Praktická aplikace doporučených postupů v terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (výsledky studie DOPPS I a II)

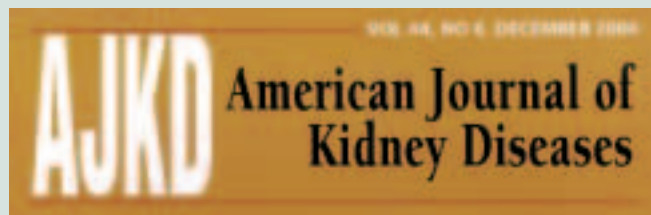
Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl 2):S34–S38.

**P**orucha fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin má nepochybný význam nejen z hlediska kostního postižení. Je známo, že úzce souvisí s postižením dalších orgánů, zejména kardiovaskulárního systému. Výrazně ovlivňuje kvalitu života a přispívá k mortalitě a morbiditě. V rámci iniciativy K/DOQI byly formulovány doporučené postupy pro diagnostiku a terapii v roce 2003. Již předtím, v roce 2000, byla publikována doporučení evropská. Obě tato doporučení se shodují v požadavcích na zpřísnění tolerance horního limitu fosfatémie (1,8 mmol/l) pro dialyzované pacienty.



Předložená práce je jedním z výsledků studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns).

Studie se zabývá hodnocením, zda doporučené postupy v oblasti fosfokalciového metabolismu jsou v praxi reálné, a je součástí projektu DOPPS, do kterého vstoupilo sedm zemí (Francie, Německo, Itálie, Japonsko, Španělsko, Velká Británie a USA). Jsou prezentovány „cross-sectional“ data DOPPS I (1996–1998, 8 611 pacientů) a DOPPS II (2002; 6 864 pacientů). Počty pacientů USA představují přibližně 40 % celkového sledovaného počtu, 30 % představuje Japonsko a 30 % evropské země. Jsou hodnoceny a srovnány počty pacientů (v procentuálním vyjádření) dosahujících doporučených limitů koncentrací anorganického fosforu, kalcia, parathormonu a fosfokalciového součinu.



Koncentraci PTH v doporučeném rozmezí dle K/DOQI (tj. 150–300 pg/ml, intaktní PTH) mělo v první části (DOPPS I) pouze 20–24 % pacientů, ve druhé části je patrné zlepšení (kromě Francie a Velké Británie) – doporučeného rozmezí dosáhlo 25–30 % pacientů.

Doporučený limit koncentrace fosforu v séru v prvním období dosahovalo 40 % pacientů, ve druhém období již 44 % pacientů. Horší iniciální výsledky byly zaznamenány v SRN (jen 26 % pacientů), ale ve druhém období zde byly výrazně zlepšeny (na 39 %). Mezi jednotlivými kontinenty nebyl rozdíl, čísla pro USA jsou 41 a 44 %, pro Japonsko 41 a 46 %, odpovídají tedy průměru.

Překvapivě problematické bylo i dosažení doporučených rozmezí sérových koncentrací kalcia. V prvním období byl průměrný počet pacientů splňujících limit 40,5 %, ve druhém 42,5 %. Doporučená hodnota fosfokalciového součinu byla splněna v prvním období v 57 %, ve druhém období v 61 %.

Celkově se tedy období DOPPS II jeví ve vztahu k dodržení doporučených limitů parametrů fosfokalciového metabolismu příznivěji než období DOPPS I, rozdíl však není příliš výrazný a hlavně zůstává realitou, že přibližně polovina pacientů prostě doporučené postupy nesplňuje.

V období DOPPS dokonce téměř 210 % pacientů nesplnilo žádné z kritérií (!); tento počet se sice snížil, ale pouze o necelá tři procenta (pro DOPPS II). Pouze 4,6 % pacientů celého souboru DOPPS I splnilo všechna čtyři kritéria, a i když se tento počet v období DOPPS II zvýšil, nárůst činil necelé 1 %. To znamená, že buď jsou kritéria pro velkou část pacientů nastavena jako nesplnitelná, nebo jsou léčebná a dialyzační opatření podceňována a málo intenzivně využívána.

Protože se doporučení opírají o doklady souvislosti mezi konkrétní hladinou fosforu, PTH i kalcia a mortalitou a morbiditou (Block 1998), je třeba o jejich splnění usilovat. Analýza velkého počtu pacientů v čase ukazuje, že v dosažení potřebných parametrů je bohužel stále velká rezerva.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

*Multicentrický a mezinárodní projekt nazvaný DOPPS je prospektivní studií, zaměřenou na sledování dialyzační praxe a jejích výsledků. Dosud bylo publikováno či je v přípravě do tisku přibližně 40 prací, vycházejících ze získaných dat. Studie je dlouhodobá a zatím zahrnuje tři období: DOPPS I (1996 až 2001 v USA, 1998–2001 v Evropě, 1999–2001 v Japonsku; celkem 308 hemodialyzačních středisek ze sedmi zemí), DOPPS II (2002–2004; 320 středisek, původních sedm zemí doplněno o dalších pět), v roce 2005 je zahájena část DOPPS III.*

*Protokol zahrnuje pět aspektů: v každé zúčastněné zemi je vybrán vzorek pacientů tak, aby byl pro danou zemi reprezentativní, základní data potřebná pro vyhodnocování demografických analýz včetně přežívání jsou získávána od všech pacientů participujícího dialyzačního střediska, další detailnější data jsou získávána od vybraného vzorku (20–40 pacientů), a to opakovaně v intervalech čtyř měsíců, dotazníkové analýzy (například vyhodnocování kvality života, metoda KDQOL-SF) jsou vřazeny jedenkrát ročně a jedenkrát ročně jsou sumarizována data týkající se zavedených postupů daného střediska (tuto sumarizaci provádí většinou vedoucí lékař). Podmínkou vstupu střediska do studie je dostatečná zkušenost a minimální léčený počet 25 pacientů.*

*Jednou ze sledovaných proměnných je přidružená nemocnost (Goodkin, 2004). Zde je patrný jednak velký rozdíl mezi sledovanými oblastmi (Evropa vs. Spojené státy vs. Japonsko) a jednak rizikovost z hlediska mortality. Ischemická choroba srdeční nese relativní riziko 1,13, městnavé srdeční selhání 1,22, diabetes mellitus 1,27, ischemická choroba dolních končetin 1,30. Překvapivě negativní prognostický význam má i psychiatrické onemocnění (relativní riziko úmrtí pacientů s přidruženou psychiatrickou nemocí je 1,30 a v jiné publikované analýze studie DOPPS se deprese ukázala z hlediska přežívání horší než nízká hladina albuminu).*

*Výskyt přidružených komplikací je velmi rozdílný. Zatímco ischemická choroba srdeční se uvádí u 50 % pacientů v USA, v Evropě je to 29 % sledovaných osob a v Japonsku „jen“ 19 %. Diabetes je uváděn více než dvakrát častěji v USA než v Evropě. Hypertrofie levé srdeční komory je naopak u pacientů sledovaných v evropských centrech dvakrát častější než v USA. Obecně nejnižší výskyt přidružených komplikací je v Japonsku. Průměrný věk japonských pacientů je o něco nižší (58 let) oproti USA či Evropě (60 let). Dvouleté přežívání pacientů v Japonsku je dle dat DOPPS 90 %, v Evropě 75 % a v USA 60 %. Studie tedy ukázala mezi komorbiditou a mortalitou vztah přinejmenším observační (nikoli nutně kauzální) a doporučuje, aby srovnávací analýzy byly vždy standardizovány s ohledem na přidružené nemoci a věk.*

*Zatímco pro doporučené postupy v oblasti fosfokalciového metabolismu bylo zjištěno, že doporučené limity splňuje jen část pacientů, poněkud příznivější je situace v léčbě anémie. Průměrná koncentrace hemoglobinu u pacientů velké většiny zúčastněných zemí (kromě Japonska) byla více než 110 g/l, přitom však na vstupu do dialyzačního programu byla ve všech zemích přibližně o 10–15 g/l nižší a až během hemodialyzačního léčení se upravila. Průměrná koncentrace hemoglobinu při*

*zahájení dialyzačního léčení v Japonsku je dokonce jen o něco málo vyšší než 80 g/l. Počet pacientů, kteří nedosahují hodnotu 110 g/l, se pohybuje od přibližně jedné pětiny (Švédsko) přes 40 % (Francie) až téměř k 95 % (Japonsko).*

*I když se situace s úpravou hemoglobinu postupně zlepšuje, stále i v této komplikaci zůstává podle autorů rozdíl mezi námahou vynaloženou na vytvoření doporučení a námahou vynaloženou pro jejich splnění (Locatelli, 2004).*

*Znalost demografických dat a jejich souvislostí, zejména časový sled, dávají ucelenější pohled na vztah mezi teoretickými očekáváními a jejich praktickou realizací, pomáhají určit cesty k vyhodnocení a zlepšení kvality léčby. Je nanejvýše žádoucí, aby obdobná analýza mohla být vyhodnocena i u nás. K tomu máme před sebou ještě kus cesty.*

#### Literatura

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.

Goodkin DA, Young E, Kurokawa K, et al. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl 2):S16–S21.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 4):S1–S201.

Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl 2):S27–S33.

Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, et al. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): design, data elements and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl 2):S7–S15.