

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IX Číslo 1

Únor 2011

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

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

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

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

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

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


MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 SV Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2011

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

NOVINKY V NEFROLOGII

- Renální a kardiovaskulární důsledky albuminurie 2

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- Vztahy mezi dobou odeslání k dialyzační léčbě a přežíváním diabetiků
a seniorů v prvním roce dialýzy 4
- Regionální antikoagulace hemoeliminačních metod u kriticky nemocných –
kde je její místo? 6
- Studie PATRONUS – methoxypolyethylen glycol-epoetin β versus
darbepoetin α jedenkrát měsíčně u hemodialyzovaných nemocných 7
- Endoteliální progenitorové buňky u pacientů na mimotělních
očišťovacích metodách 9
- Dávka 1 mg rt-PA jedenkrát týdně jako zátka do katéetrových ramének:
nová perspektiva pro dlouhodobou funkci permanentních centrálních
žilních katétrů? 10
- Klinický význam zvýšené koncentrace cirkulujícího chemerinu u nově
dialyzovaných pacientů 11
- Histologické vyšetření dárcovské ledviny 12
- Renální denervace jako možnost léčby rezistentní hypertenze 13

KASUISTIKA

- První použití bortezomibu při léčbě rezistentní akutní rejekce
zprostředkované protilátkami 15



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Renální a kardiovaskulární důsledky albuminurie

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Souhrn

Albuminurie zvyšuje renální i kardiovaskulární riziko v běžné populaci i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je redukce albuminurie spojena se snížením rizika terminálního selhání ledvin i kardiovaskulárního rizika. Současné postupy snižující albuminurii o 20–30 % jsou spojeny s podobnou redukcí renálního rizika. Do budoucna je třeba zaměřit maximální úsilí na účinnější redukci albuminurie jak efektivnější blokádou systému renin-angiotensin-aldosteron, tak i dalšími postupy (např. inhibicí receptorů pro endotelin).

Albuminurie a riziko vývoje chronického onemocnění ledvin v běžné populaci

Posoudit riziko albuminurie a proteinurie pro vývoj chronického onemocnění ledvin v běžné populaci je obtížné, zejména proto, že ve větších populačních průřezových studiích byli pacienti obvykle vyšetřováni jen jednorázově (výskyt proteinurie, resp. albuminurie mohl být jen přechodný), často jen diagnostickými proužky a u zařazených subjektů nebylo obvykle možno vyloučit (vzhledem k absenci podrobného vyšetření), že je již přítomno dosud nedиагностikované chronické onemocnění ledvin (Iseki et al., 1996).

V holandské studii PREVEND byl sledován vývoj renální funkce u 6 022 osob bez známého renálního onemocnění, se vstupně negativním močovým sedimentem a kalkulovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min/1,73 m² (Verhave et al., 2004). Po průměrné době 4,2 let došlo k poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² u 253 pacientů (4,2 %). Pacienti, u nichž došlo k vývoji chronického onemocnění ledvin, byli ve srovnání s vyšetřovanými, u kterých zůstala glomerulární filtrace vyšší než 60 ml/min/1,73 m², častěji mužského pohlaví, byli starší, měli vyšší střední krevní tlak, vyšší hodnoty cholesterolu, glykémie, albuminurie (13,5 vs. 8,7 mg/24 h) a nižší vstupní glomerulární filtrace (91,3 vs. 66,9 ml/min/1,73 m²). Vstupní albuminurie byla rozhodujícím prediktorem vývoje chronického renálního onemocnění i po korekci na ostatní faktory (relativní riziko bylo 1,3 po logaritmicky transformovanou albuminurii).

Albuminurie a kardiovaskulární riziko v běžné populaci

V běžné populaci byl význam albuminurie pro kardiovaskulární riziko až do nedávna nejasný. V již zmíněné studii PREVEND korelovala u 40 548 obyvatel holandského města Groningen (vzorku běžné populace) vstupní albuminurie s celkovou, kardiovaskulární i nekardiovaskulární mortalitou (Hillege et al., 2002). Zdvojnásobení albuminurie bylo spojeno se vzestupem kardiovaskulární mortality o 29 % a nekardiovaskulární mortality o 12 %. Mikroalbuminurie se vyskytovala dvakrát častěji u mužů než u žen (Verhave et al., 2003). Albuminurie tak může být (vedle zvýšené prevalence obezity, diabetu a hypertenze) jedním z faktorů, které přispívají ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě mužské části populace. Dle autorů studie PREVEND by mohla být albuminurie využita jako časný marker cévního poškození asociovaný s kardiovaskulárními rizikovými faktory pro screening pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Prevalence nově diagnostikovaných (dalších) kardiovaskulárních rizikových faktorů byla ve studii PREVEND

61 % u pacientů s mikroalbuminurií (albuminurie > 20 mg/l), ale jen 39 % u pacientů s normoalbuminurií. Pro vyhledávání osob s kardiovaskulárními rizikovými faktory měla mikroalbuminurie sice jen nízkou senzitivitu (12 %), ale vysokou specifitu (96 %) a pozitivní prediktivní hodnotu (70 %).

V nedávno publikované metaanalýze (Matsushita et al., 2010) bylo hodnoceno 105 872 účastníků ze 14 studií, ve kterých byl stanoven poměr albumin/kreatinin v moči, a 1 128 310 účastníků ze sedmi studií, u nichž byla k dispozici jen proteinurie stanovená pomocí diagnostických proužků. Mortalita souvisela s kalkulovanou glomerulární filtrací a albuminurií bez jednoznačné interakce mezi oběma těmito faktory. Mortalita stoupala při poklesu glomerulární filtrace pod 75 ml/min/1,73 m². Ve srovnání s glomerulární filtrací 95 ml/min/1,73 m² byla u pacientů s glomerulární filtrací 60 ml/min/1,73 m² mortalita o 18 % vyšší, u pacientů s glomerulární filtrací 45 ml/min/1,73 m² o 57 % vyšší a pacienti s glomerulární filtrace 15 ml/min/1,73 m² měli mortalitu 3,14krát vyšší. Albuminurie byla asociována s mortalitou bez definovatelného prahu. Pacienti s poměrem albumin/kreatinin 1,1 mg/mmol, resp. 33,9 mg/mmol, měli mortalitu 1,2krát, resp. 2,22krát vyšší ve srovnání s pacienty s albuminurií 0,6 mg/mmol kreatininu. Albuminurie (ale i proteinurie stanovená diagnostickými proužky) predikovala nejen celkovou mortalitu, ale i kardiovaskulární mortalitu. Kalkulovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² a albuminurie > 1,1 mg/mmol (cca 10 mg/24 h) jsou v běžné populaci nezávislými prediktory mortality.

Albuminurie a progres chronické renální insuficience

Mezi rizikové faktory progres chronického onemocnění ledvin (CKD) patří snížený počet nefronů, hypertenze, obezita, vysoký příjem bílkovin, anémie, proteinurie, dyslipidémie, hyperurikémie, hypoproteinémie, kouření a kardiovaskulární onemocnění (Taal, Brenner, 2006, 2008).

Faktory progres chronické renální insuficience byly hodnoceny v rámci sekundární analýzy několika různých studií. Hlavním faktorem vzniku a progres chronického renálního onemocnění u diabetiků (Atkins et al., 2005; Retnakaran et al., 2006) a progres chronického renálního onemocnění u nediabetiků (Jafar et al., 2001) je nepochybně albuminurie, resp. proteinurie.

Sekundární analýza 1 647 pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií ze studie IDNT (Atkins et al., 2005) prokázala, že vstupní proteinurie byla rozhodujícím faktorem progres chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin) – každé zdvojnásobení vstupní proteinurie zdvojnásobilo riziko selhání ledvin. Naopak každé snížení proteinurie o 50 % po 12 měsících terapie vedlo ke snížení renálního rizika o více než 50 % (relativní riziko 0,44).

Albuminurie ale není ani u diabetiků 2. typu jediným rizikovým faktorem vzniku renální dysfunkce. Z 5 102 pacientů s diabetem 2. typu (Retnakaran et al., 2006) se během 15 let u 38 % vyvinula albuminurie a u 29 % renální dysfunkce (pokles glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m²). Renální dysfunkce se vyvinula u 51 pacientů bez předcházející albuminurie. O vzniku renální dysfunkce u pacientů s diabetem rozhodují tedy vedle albuminurie i jiné faktory (např. věk, ženské pohlaví, systolický krevní tlak).

Dle sekundární analýzy studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) byla u 840 pacientů s glomerulární filtrací 13–55 ml/min/1,73 m² (MDRD Group, 1997) rychlost poklesu glomerulární filtrace u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin, resp. > 3 g/24 hodin 1,51krát, resp. 2,71krát vyšší než u pacientů s proteinurií < 0,25 g/24 hodin. Diagnóza polycystických ledvin byla rozhodujícím faktorem progresu u pacientů s nízkou proteinurií. Dosažení nižšího cílového tlaku (125/75 mm Hg vs. 140/90 mm Hg) ovlivnilo rychlost progresu renální insuficience pouze u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin. Albuminurie tedy interaguje i s dalšími renálními rizikovými faktory, např. krevním tlakem.

Těsný vztah mezi proteinurií a renálním rizikem (zdvojnásobením sérové koncentrace kreatininu nebo vývojem terminálního selhání ledvin) byl také prokázán u 1 860 pacientů s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin léčených v jedenácti různých studiích inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE). Každý vzestup proteinurie o 1 g/24 hodin byl spojen s 5,56krát vyšším renálním rizikem (Jafar et al., 2001). I u nediabetických pacientů s chronickým onemocněním ledvin (273 pacientů ze studie REIN) bylo možno prokázat vztah mezi krátkodobou změnou proteinurie a reziduální proteinurií (3 měsíce po zahájení terapie inhibitory ACE) a změnou glomerulární filtrace za průměrnou dobu 31,3 měsíce (Ruggenti et al., 2003).

Podobně bylo možno prokázat vztah mezi rychlostí progresu renální insuficience a vstupní proteinurií i vývojem proteinurie šest měsíců po zahájení antihypertenzní léčby v sekundární analýze 1 094 afroamerických pacientů ze studie AASK (Lea et al., 2005).

Individuální renální riziko (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin) by mělo být možné předpovědět na základě výpočtu skóre renálního rizika. Všechna dosud publikovaná skóre renálního rizika (Keane et al., 2006, Kent et al., 2007, Wakai et al., 2006) zahrnují jako jeden z prediktorů albuminurii.

Pro pacienty s diabetem 2. typu a proteinurií bylo skóre kalkulováno na základě mnohorozměrné analýzy bazálních parametrů studie RENAAL (Keane et al., 2006). Skóre bylo kalkulováno z následující rovnice: $1,96 \times \log(\text{poměr albumin/kreatinin v moči [g/g]}) - 0,78 \times \text{sérový albumin [g/dl]} + 1,28 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]} - 0,11 \times \text{hemoglobin [g/dl]}$. Rozdělení pacientů na kvartily dle jednotlivých parametrů ukázalo, že pacienti v nejvyšším kvartilu poměru albumin/kreatinin v moči měli ve srovnání s pacienty v nejnižším kvartilu 14,7krát vyšší renální riziko. Při rozdělení na kvartily podle skóre renálního rizika byl rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším kvantilem ještě výraznější (49krát vyšší renální riziko).

Pro pacienty s nediabetickým onemocněním ledvin bylo skóre renálního rizika kalkulováno na základě dat z kohorty pacientů z několika studií sledujících léčbu inhibitory ACE (Kent et al., 2007). Prediktory renálního rizika byly věk, sérová koncentrace kreatininu, proteinurie a systolický krevní tlak. Pacienti, kteří byli dle tohoto skóre v nejvyšším kvartilu, měli ve srovnání s pacienty v nejnižším kvartilu více než 60krát vyšší renální riziko. Zajímavé bylo, že účinek inhibitorů ACE byl přítomen pouze u pacientů, kteří byli dle kalkulovaného skóre ve třetím a čtvrtém kvartilu, ale po rozdělení dle proteinurie i v těchto kvartilech pouze u pacientů s proteinurií > 500 mg/24 hodin.

Albuminurie (proteinurie) je tedy u diabetiků i nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin rozhodujícím (ale nikoli jediným) prediktorem renálního rizika. Albuminurie může ale predikovat odpověď na některé terapeutické postupy (léčbu inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II) lépe než

kalkulovaná skóre renálního rizika (zahrnující i parametry touto léčbou neovlivnitelné).

Albuminurie a kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii LIFE, ve které bylo 8 206 pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory randomizováno k užívání losartanu či atenololu a sledováno v průměru 4,8 roku, závisela kardiovaskulární morbidita nejen na vstupní albuminurii, ale i na albuminurii na konci prvního roku léčby (Ibsen et al., 2005). Výskyt predefinovaných kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda – celkem i jednotlivě) byl 5,5 % u pacientů s nízkou vstupní i roční albuminurií, 9,4 % u pacientů s vysokou vstupní a nízkou roční albuminurií, 8,6 % u pacientů s nízkou vstupní a vysokou roční albuminurií a 13,5 % u pacientů s vysokou vstupní i roční albuminurií. Tyto změny byly nezávislé na dosažené kontrole krevního tlaku. U hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory by tak měla být albuminurie nejen monitorována, ale i maximálně redukována. Subanalýza uvedené studie LIFE pro 1 063 pacientů s diabetem, hypertenzí a hypertrofií levé komory potvrdila vztah mezi vstupní albuminurií a kardiovaskulárními příhodami a redukcí albuminurie vedla k poklesu celkové mortality (Ibsen et al., 2006).

Sekundární analýza již citované studie RENAAL prokázala, že pacienti se vstupní albuminurií > 3 g/g vyloučeného kreatininu měli ve srovnání s pacienty s nízkou albuminurií (< 1,5 g/g kreatininu) 1,92krát vyšší riziko kardiovaskulární příhody a 2,7krát vyšší riziko srdečního selhání. Albuminurie byla nejsilnějším prediktorem kardiovaskulárních příhod. Padesátiprocentní redukce albuminurie po šesti měsících léčby byla spojena s poklesem výskytu kardiovaskulárních příhod o 18 % a srdečního selhání o 27 %. Nejen vstupní albuminurie, ale také dosažená změna albuminurie je tedy u pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií prediktorem kardiovaskulární morbidity a vývoje srdečního selhání (De Zeeuw et al., 2004).

Ve studii ABCD byla pětiletá mortalita diabetiků 2. typu 3 % u normoalbuminurických, 11 % u mikroalbuminurických a 25 % u proteinurických pacientů (Schrier et al., 2007).

Albuminurie je tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin modifikovatelným nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem.

Co je u pacientů s chronickým onemocněním důležitější – kardiovaskulární nebo renální riziko?

Prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin zásadně ovlivňuje pokročilost chronické renální insuficience a věk (Agarwal, 2005). Analýza souboru 209 622 amerických veteránů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5, kteří byli sledováni v průměru 3,2 roku (O'Hare et al., 2007) prokázala, že mortalita i progresu do terminálního selhání ledvin měla negativní vztah ke vstupní kalkulované glomerulární filtraci. U pacientů se srovnatelnou vstupní kalkulovanou glomerulární filtrací měli ale starší pacienti ve srovnání s mladšími vyšší mortalitu a nižší riziko progresu do terminálního selhání ledvin. Glomerulární filtrace, při níž riziko vývoje terminálního selhání ledvin překročilo riziko úmrtí, proto výrazně kolísala s věkem a byla 45 ml/min/1,73 m² u pacientů ve věkové kategorii 18–44 let a jen 15 ml/min/1,73 m² ve věkové kategorii 65–84 let. U pacientů starších než 85 let bylo riziko úmrtí vždy vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin. U pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací < 45 ml/min/1,73 m² měli starší pacienti významně nižší pravděpodobnost rychlé progresu (> 3 ml/min/1,73 m²) než pacienti mladší. Věk tedy významným způsobem modifikuje

rychlost progresu chronické renální insuficience. Tento náález poněkud zpochybňuje uniformní klasifikaci chronického onemocnění ledvin stejnou pro všechny věkové skupiny.

V nedávno publikované analýze 88měsíčního průměrného sledování 1 666 nediabetických pacientů (průměrného věku 49,9 let) vyšetřovaných pro studii MDRD (Menon et al., 2008) bylo riziko vývoje terminálního selhání ledvin (které se vyvinulo během doby sledování u 56 % sledované kohorty) asi čtyřikrát vyšší než riziko úmrtí a riziko úmrtí bylo vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin jen u pacientů starších 65 let. Výrazně nižší poměr rizika úmrtí nebo terminálního selhání ledvin ve studii MDRD ve srovnání s výše citovanou observační studií 209 622 amerických veteránů (O'Hare et al., 2007) byl zřejmě způsoben relativně nízkým průměrným věkem a kardiovaskulárním rizikem pacientů randomizovaných do studie MDRD.

Závěry

Proteinurie zvyšuje v běžné populaci i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární i renální riziko. Redukce proteinurie kardiovaskulární i renální riziko snižuje, dosavadní postupy zaměřené na kontrolu krevního tlaku a podávání inhibitorů systému renin-angiotensin-aldosteron jsou účinné, většina léčených pacientů s chronickým onemocněním ledvin ale přes léčbu progreduje do terminálního selhání ledvin a jejich reziduální kardiovaskulární riziko zůstává vysoké. Je proto nutné vyvinout další postupy, které by albuminurii snižovaly efektivněji. Účinnější inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron (vyšší dávky inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II, jejich kombinace s inhibitory reninu či antagonisty aldosteronu), která vede k dalšímu poklesu albuminurie, je nebo bude testována v randomizovaných kontrolovaných studiích zaměřených na redukci kardiovaskulárního i renálního rizika. V experimentu i klinických studiích jsou testovány i další možné antialbuminurické intervence (inhibice endotelinu, proteinkinázy C, inhibice TNFα aj.).

Literatura

- Agarwal R. The challenge of discovering patient-level cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1340–1342.
- Atkins RC, Brigganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;45:281–287.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.

Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular event in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595–600.

Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996;49:800–805.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131–1140.

Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.

Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.

Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005;165:947–953.

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.

Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1310–1315.

Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908–1919.

O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758–2765.

Ozyilmaz A, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al. Selection on albuminuria enhances the efficacy of screening for cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3560–3568.

Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2027–2037.

Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832–1839.

Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, et al. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254–2261.

Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694–1705.

Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int* 2008;73:1216–1219.

Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330–1335.

Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004;66 (Suppl 92):S18–S21.

Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800–2808.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Vztahy mezi dobou odeslání k dialyzační léčbě a přežíváním diabetiků a seniorů v prvním roce dialýzy

Jager de DJ, Voormolen D, Krediet RT, Dekker FW, Boeschoten EW, Groothendorst DC, for the NECOSAD Study Group. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:652–658.

Pozdní odeslání pacienta do chronického dialyzačního léčení (PDL) stále představuje závažný problém ve všech průmyslově rozvinutých zemích – považuje se za významný faktor zhoršující prognózu pacienta v PDL, ale přináší i zásadní ekonomické důsledky. Celá tato problematika je akcentována v populaci pacientů s diabetes mellitus (DM) a pacientů-seniorů.

Cílem komentované studie bylo vyšetřit vztahy mezi dobou odeslání a přežíváním diabetiků a seniorů (definovaných věkem ≥ 70 let) v prvním roce chronické dialyzační léčby. Studie vycházela ze souboru pacientů zařazených do studie NECOSAD (The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis). Byla formována jako multicentrická prospektivní kohortová studie, do níž bylo zapojeno 38 dialyzačních středisek (DS) v Nizozemí. Zařazení byli pacienti léčení dialýzou po dobu tří nebo více měsíců, sledování byli po dobu jednoho roku, resp. do své smrti nebo ukončení PDL z důvodu transplantace, odstoupení ze studie či přechodu na jiné DS nepatřící na studii. Studie probíhala v letech 1996–2004. Vstupně byla zaznamenána následující data: věk, pohlaví, BMI, dialyzační modalita (HD versus PD), etnický původ, TK, primární choroba ledvin, komorbidita (které byly kvantifikovány pomocí Khanova skórování a zahrnovaly DM, kardiovaskulární onemocnění a malignitu), nutriční stav pacienta, reziduální renální funkce a základní laboratorní hodnoty.

Autoři sledovali dobu mezi odesláním ke vstupnímu vyšetření k nefrologovi a první dialýzou a podle toho klasifikovali pacienty do tří skupin: pozdě odeslaní (< 3 měs.), časné odeslaní (3–12 měs.) a velmi časné odeslaní (≥ 12 měs.). Sledována byla mortalita ze všech příčin (HR [95% interval spolehlivosti, IS]) během prvního roku HD korigovaná podle věku, pohlaví a primárního onemocnění ledvin. Dále byly sledovány vztahy mezi dobou odeslání pacienta a přítomností DM (korigované na věk a pohlaví) či vztahem k jeho věku, korigováno podle primárního onemocnění ledvin. Výsledné vztahy byly porovnány pomocí synergy indexu (S [95% IS]).

Během osmiletého sledovaného intervalu bylo do studie zařazeno celkem 1 438 pacientů, kteří zahájili PDL. Jejich průměrný věk byl 60 ± 15,1 roku a podíl mužů činil 62 %. Celkově bylo zjištěno, že 32 % pacientů bylo odesláno pozdě, 12 % časné a 56 % velmi časné; celkem u 21 % byl přítomen DM a 30 % bylo ve věku ≥ 70 let. Většina pacientů (72 %) byla v dobrém nutričním stavu a většina (65 %) zahajovala PDL hemodialýzou, která však byla častější metodou u pozdě odeslaných pacientů. Tato skupina pacientů vykazovala i vyšší procento komorbidit, nižší reziduální renální funkci a pokročilejší stupeň anémie ve srovnání se skupinou časné, resp. velmi časné odeslaných pacientů. Po třech měsících PDL užívalo 89 % pacientů vazače fosfátů, 86 % bylo léčeno erythropoetinem a 35 % inhibitory ACE či sartany. V průběhu 12 měsíců 13 % pacientů zemřelo a vyřazeno ze sledování bylo 5 % pacientů z důvodů transplantace, 4 % z důvodů odstoupení ze studie a 2 % z důvodů obnovy funkce ledvin.

Pozdní, ale i časné odeslání pacienta k PDL bylo sdruženo se zvýšením mortality (18 %, resp. 15 %) ve srovnání s velmi časným odesláním (9 %) (HR_{adj} časný: 1,5 [1,0–2,4], pozdní: 1,8 [1,3–2,5]). Podobný trend byl pozorován u skupiny diabetiků i nediabetiků, i když byl zjištěn jakýkoli vztah mezi dobou odeslání a přítomností DM (S_{pozdní} 0,8 [0,4–1,9], S_{časné} 1,2 [0,4–3,6]). Podobně i u pacientů jak mladších než 70 let, tak ve věku 70 nebo více let byl čas odeslání k PDL sdružen s vyšší mortalitou bez interakce (S_{pozdní} 0,9 [0,4–1,8], S_{časné} 0,8 [0,3–2,0]).

Autoři studii uzavírají konstatováním, že pozdní odeslání pacienta je sdruženo s vyšší mortalitou během prvního roku PDL a že přítomnost DM či vyššího věku nepředstavuje další zhoršující faktor. Včasné odeslání pacienta do PDL je tedy do budoucna důležitým bodem úspěšné léčby v PDL nezávisle na přítomnosti DM či vyššího věku.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.

I když v posledních letech nárůst pacientů zahajujících PDL poněkud polevil, přece jen nepřestává (Stengel et al., 2003). Úspěšnost PDL v počátku léčby je úzce spjata s předcházející kvalitou predialyzační péče poskytované kvalifikovaným nefrologem. Řada studií prokázala, že zavedení, doba trvání a kvalita nefrologické péče před zahájením PDL mají významný dopad na morbiditu i mortalitu pacientů v průběhu dialyzační léčby. Například v jedné studii autoři prokázali (Winkelmayer et al., 2003), že pozdně odeslaní pacienti mají o 36 % vyšší mortalitu ve srovnání s časně odeslanými (> 90 dní před zahájením PDL) a v prvních třech měsících PDL dokonce až o 75 %. I další autoři tento trend potvrdili, a to u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných pacientů (Chow et al., 2008). Existují i další dobře známé faktory zhoršující prognózu pozdně odeslaného pacienta – tito pacienti např. vyžadují častěji akutní dialýzu (Dogan et al., 2005), jejich léčba je dražší (Schmidt et al., 1998), mají hůře léčenou anémii (Dogan et al., 2005), nemají připraven kvalitní cévní přístup a je u nich vyšší zastoupení a-v graftů a centrálních žilních katétrů

(Pisoni et al., 2002). V poslední době bylo také prokázáno, že včasné odeslání pacientů mají o 41 % větší pravděpodobnost, že budou zařazeni do seznamu čekatelů na transplantaci ledviny a o 54 % větší pravděpodobnost, že budou transplantováni (Winkelmayer et al., 2007). Procento pozdně odeslaných pacientů se liší podle souboru i podle definice pozdního odeslání od 16 % (Pisoni et al., 2002) přes 34 % (Winkelmayer et al., 2003) do 61 % hemodialyzovaných a 73 % peritoneálně dialyzovaných ve studii USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study (USRDS, 1997).

Komentovaná studie je zajímavá především tím, že autoři jako první přinášejí podrobnější informace o specifické podskupině pacientů vstupujících do PDL, totiž diabetických a seniorech. Pacienti zařazení do obou těchto podskupin patří mezi jedince se zvýšenými riziky (Jungers et al., 2001), navíc studie proběhla u vysokého počtu pacientů.

Informace o kvalitě predialyzační péče v České republice, o příčinách nedostatků i o jejich dopadu u nás jsou nedostatečné. V roce 2009 zahájilo v ČR chronickou dialýzu celkem 1 993 pacientů (Rychlík, Lopot, 2010), není však známo, kolik z nich vyhovělo kritériu včasného předání do péče nefrologa a k dispozici je pouze údaj o počtu pacientů pozdě zařazených, označovaných jako pacienti „z ulice“ (41,7 %). Podrobnější údaje přináší práce Smržové a spol. Podle jejich pilotní studie z DS Brno-Bohunice bylo časné odesláno (> 3 měsíce před zahájením PDL) pouze 51,5 % pacientů (Smržová et al., 2005, 2008). Časné odeslání pacientů mělo při zahájení PDL signifikantně vyšší koncentraci hemoglobinu (Hb) a albuminu, častěji založený trvalý cévní přístup, jejich stav vyžadoval méně často hospitalizaci, častěji volili PD a častěji byli transplantováni. Predialyzační léčba snížila mortalitu v hodnocení po 18 měsících, ale nikoli po třech a více letech PDL. Většina pozdně odeslaných pacientů byla v pravidelné lékařské péči praktického lékaře či jiných odborníků, a přesto se jim nedostalo včasného ošetření nefrologem; nejvýše ve 25 % případů bylo pozdní odeslání alespoň zčásti zaviněno pacientem. Ovšem i část pacientů sledovaných nefrologem dlouhodobě nebyla na zahájení dialýzy optimálně připravena.

Nepochybně významně více informací však přinese české odborné obci očekávané publikování výsledků studie PREPARE (Smržová et al., 2010), která byla podpořena Českou nefrologickou společností. Autoři studie prospektivně sledovali celkem 303 pacienty konsekutivně zařazené v průběhu šesti měsíců roku 2009 do PDL na celkem 42 DS v ČR, což představovalo 48,3 % DS činných v té době v ČR.

Závěrem lze konstatovat, že problematika včasného odeslání pacienta do predialyzační péče je stále aktuální a je nezbytné snažit se všechny pacienta odeslat tak, aby nefrologická péče byla zavedena jak nejdříve to je možné. Včasné odeslání pacienta přináší lepší výsledky léčby PDL, prospěch pro pacienta i příznivé ekonomické konsekvence.

Literatura

- Dogan E, Erkok R, Sayarlioglu H, et al. Effects of late referral to a nephrologist in patients with chronic renal failure. *Nephrology* 2005;10:516–519.
- Chow KM, Szeto CZ, Law MC, et al. Impact of early nephrology referral on mortality and hospitalization in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2008;28:371–376.
- Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357–2364.
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002;61:305–316.
- Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2009. Česká nefrologická společnost, 2010, www.nefrol.cz
- Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998;32:278–283.
- Smržová J, Šurel S, Rehořová J. Poor pre-dialysis care – who is responsible and what do we learn from that? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 5):v63 (abstrakt).

Smržová J, Urbánek T. Dlouhodobé přežívání dialyzovaných v závislosti na typu predialyzační léčby. *Aktual Nefrol* 2008;14:64–65 (abstrakt).

Smržová J, Dvořák M, Urbánek T, et al. Pre-dialysis care and nephrology referral: a Czech nationwide study. Abstract book 47th Congress ERA-EDTA, 25.–28. 6. 2010, Mnichov.

Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990–1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824–1833.

US. Renal Data system, 1997: USRDS 1997 Annual Data Report, Chapter IV, The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study (Wave 2). Bethesda, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1997.

Winkelmayer WC, Owen WF, Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:486–492.

Winkelmayer WC, Mehta J, Chandraker A, et al. Predialysis nephrologist care and access to kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2007;7:872–879.

Regionální antikoagulace hemoeliminačních metod u kriticky nemocných – kde je její místo?

Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, Isgro F, Kribben A, Himmele R, Grabensee B, Rump LC. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:232–239.

Faybik P, Hetz H, Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk GC, Bacher A. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011;39:273–279.

Náhradu funkce ledvin některou z hemoeliminačních metod (HEM) vyžaduje asi 6 % pacientů na jednotkách intenzivní péče. Použití HEM je obvykle spojeno s nutností použití antikoagulace, jejímž cílem je zabránit vysrážení krve v mimotělním oběhu, optimalizovat délku použitelnosti filtru a zabránit krevním ztrátám způsobeným srážením krve v okruhu. Navíc nedostatečně vedená antikoagulace (i když nevede přímo ke klinicky zjevnému vysrážení krve v okruhu) může aktivací koagulačních kaskád nepříznivě zasáhnout do již tak křehké a často narušené koagulační rovnováhy kriticky nemocného. Neopominutelnou skutečností je též zbytečný nárůst nákladů na mimotělní eliminaci tam, kde je třeba často provádět výměny setů a filtrů. Největším rizikem použití antikoagulace se systémovým účinkem jsou krvácivé komplikace, popisované u 5–25 % kriticky nemocných pacientů během léčby některou z HEM. V běžné klinické praxi máme několik možností, jak nesrážlivost v mimotělním okruhu HEM dosáhnout. Patří k nim především systémová antikoagulace nefrakcionovaným heparinem či nízkomolekulárním heparinem, regionální citrátová antikoagulace či provedení HEM bez použití jakéhokoli antikoagulantu. V současnosti neexistuje tzv. zlatý standard. Přesto stále více pracovišť intenzivní péče využívá výhod regionální citrátové antikoagulace a studie z posledních let přinášejí cenné informace o jejím přínosu i rizicích. Začátek roku 2011 nám nabídl dvě klinické studie, které umožňují současný pohled na volbu antikoagulační strategie u kriticky nemocných zasadit do širšího klinického kontextu. Z těchto důvodů jsou obě práce pojednány společně.

V první komentované studii srovnávali Hetzel a spol. systémovou heparinizaci s regionální citrátovou antikoagulací u 174 kriticky nemocných léčených kontinuální veno-venózní hemofiltrací (CVVH). Primárním cílovým ukazatelem jejich prospektivní, randomizované, multicentrické studie bylo srovnání metabolické účinnosti (tj. korekce metabolické acidózy) substitučního roztoku obsahujícího citrát (použit jako antikoagulans a současně jako jediná nárazníková база) se standardním bikarbonátovým roztokem (v režimu heparinové antikoagulace). Sekundárními sledovanými

ukazateli byly mortalita, životnost filtru a riziko krvácení. CVVH byla realizována v predilučním uspořádání. Obě skupiny byly srovnatelné tíží kritického onemocnění a vstupním stavem acidobazické rovnováhy. Cílová koncentrace citrátu 4 mmol/l krve, zajišťující účinnou antikoagulaci, byla dosažena fixním poměrem 3 : 1 krevního průtoku k substitučnímu roztoku osahujícímu citrát. Dávka substitučního roztoku kolísala v rozmezí 2–4 l/h. Ztráty kalcia navozené odstraňováním komplexů citrát-kalcium byly hrazeny intravenózní substitucí 5,5% roztoku kalcium-chloridu. Sledované parametry byly monitorovány třetí a každý následující den. Citrát se ukázal ve studii stejně účinný v korekci acidobazické rovnováhy jako bikarbonát. Použití citrátového roztoku bylo spojeno s delší životností filtru (průměr 37,5 h vs. 26,1 h) a nižším rizikem krvácení (5,7 % vs. 14,5 %). I když byly epizody hyperkalcémie (ionizované $\text{Ca}^{++} > 1,35$ mmol/l) a hypokalcémie ($\text{Ca}^{++} < 0,9$ mmol/l) častější v citrátové skupině, byla tato metabolická rizika snadno kontrolována bez závažných nežádoucích účinků. Mortalita byla všeobecně vysoká, bez rozdílu mezi skupinami (47 % v citrátové skupině, 41 % v heparinové). Kontrola azotémie byla u obou skupin srovnatelná. Incidence heparinem indukované trombocytopenie (HIT) byla vyšší v heparinové skupině (7,2 % vs. 3,4 %).

Ve druhé komentované studii studovali Faybik a spol. prospektivně 20 nemocných s akutním selháním jater. Všichni pacienti byli léčeni systémem MARS (molecular adsorbent recirculation system) a nesrážlivost mimotělního oběhu byla zajištěna regionální citrátovou antikoagulací. Cílem studie bylo vyhodnotit proveditelnost a bezpečnost tohoto způsobu antikoagulace a rovněž posoudit vliv na elektrolytovou a acidobazickou rovnováhu. Medián doby léčby MARS byl 20 h, průměrný počet expozic na pacienta byl tři a interval mezi jednotlivými procedurami byl 2–4 h. Regionální antikoagulace byla zajištěna 4% Na-citrátem s mediánem dávky 3,1 mmol/l krevního průtoku. Zajištění životnosti mimotělního oběhu bylo téměř stoprocentní. Pouze ve 2 % (dva případy ze 77) byla procedura předčasně ukončena pro vysrážení okruhu, resp. gastrointestinální krvácení. Tento způsob antikoagulace byl velmi dobře tolerován u všech nemocných se selháním jater. I když byl pozorován vzestup poměru celkového kalcia k ionizovanému (2,04 vs. 2,17 mmol/l), nebylo dosaženo kritických hodnot (2,5 mmol/l). Nebyly shledány žádné případy těžké hypokalcémie. Podobně byla dobře kontrolována acidobáze s pouhou lehkou alkalizací krve. Autoři uzavírají, že regionální citrátová antikoagulace je bezpečná a velmi účinná metoda k zajištění nesrážlivosti v okruhu MARS i u pacientů s vysokým rizikem krvácení a kumulace citrátu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Nefrakcionovaný heparin je stále nejčastěji používanou látkou pro zajištění nesrážlivosti v mimotělním okruhu HEM. Je levným antikoagulantem, monitorace jeho účinku je jednoduchá, snadno dostupná a relativně levná. Na rozdíl od řady jiných antikoagulantů lze jeho působení dobře antagonistizovat protaminem. Jeho nevýhodou je systémový antikoagulační účinek (antagonizace protaminem před návratem krve do těla pacienta se dnes z řady důvodů u kriticky nemocných nedoporučuje) s rizikem krvácivých komplikací. U části kriticky nemocných tak nelze s ohledem na rizika (aktivní krvácení, pooperační stav, stav po traumatu, koagulační porucha) systémovou antikoagulaci použít. Dalším nezanedbatelným rizikem je heparinem indukovaná trombocytopenie. Navíc řada kriticky nemocných má významně sníženou hodnotu antitrombinu, vedoucí k „rezistenci“ vůči podávanému heparinu s nepredikovatelnými dopady na koagulaci. Vazbou na antitrombin mimo jiné hepa-

rin blokuje jeho protizánětlivé působení, a může tak zasahovat do nerovnováhy mezi prozánětlivými a protizánětlivými procesy (Oudemans-van Straaten et al., 2011). Je proto zřejmé, že se stále hledají jiné alternativy antikoagulačních strategií, včetně tzv. regionální antikoagulace citrátem, tj. stavu, kdy je antikoagulační účinek citrátu omezen pouze na mimotělní okruh. Principem této metody je vyvážení ionizovaného kalcia citrátem (Joannidis et al., 2007). K tomu, aby byla krevní srážlivost v mimotělním okruhu potlačena, podává se citrát do mimotělního okruhu před hemofiltr. Komplex kalcium/citrát je pak eliminován jednak částečně difuzí/konvekci v hemofiltru, a jednak částečně vstupuje do systémové cirkulace. Zde dochází ke zvýšení kalcia v krvi odcházející z přístroje nařazením systémovou krví, dodávkou kalcia infuzí a uvolněným kalcie z komplexu kalcium/citrát metabolizovaného především v játrech. Systémový antikoagulační účinek citrátu je tak zcela zanedbatelný. Podávání citrátu ale může mít významné metabolické důsledky. Protože výsledkem metabolizace jedné molekuly citrátu jsou tři molekuly bikarbonátu, citrát navíc funguje jako pufr. Nadměrná dávka citrátu může tedy vyvolat metabolickou alkalózu. Na druhou stranu při významném poškození jaterních funkcí nemusí být citrát dostatečně metabolizován a může dojít k rozvoji metabolické acidózy. Citrát mj. podáváme v podobě sodné soli, tzn. že jeho podávání může vést ke zvýšení natrémie. Konečně během metody dochází kromě chelace kalcia též k vyvazování magnézia, proto může být důsledkem nejen hypokalcémie, ale i hypomagnezémie (je nutná adekvátní suplementace těchto iontů). Všechny uvedené metabolické komplikace jsou však zcela minimalizovány, pokud je citrátová antikoagulace metodicky dobře zvládnuta a protokolována. Tento fakt názorně dokládá i první z komentovaných studií. Pokud k tomu připočteme i významně delší životnost mimotělního okruhu (a tím i nižší náklady na spotřební materiál, krevní produkty při opakovaném předčasném vysrážení okruhu, práci personálu), významně nižší riziko krvácivých komplikací a heparinem indukované trombocytopenie, je legitimní připustit, že regionální citrátová antikoagulace je vážným kandidátem na metodu volby u řady nemocných vyžadujících některou z hemoeliminací metod. Zde je nutno poznamenat, že životnost okruhu byla v komentované studii i v citrátové skupině relativně krátká (37,5 h). Předchozí studie, zcela ve shodě s našimi osobními zkušenostmi, dokumentují mnohem delší životnost okruhu při použití citrátu (70–124 h) (Monchi et al., 2004; Kutsogiannis et al., 2005). Kromě výše uvedených předností citrátu se v poslední době živě diskutuje o jeho možných příznivých vlivech imunomodulačních, o působení na energetický metabolismus a v konečném důsledku na mortalitu a ochranu ledvin (Oudemans-van Straaten et al., 2011). Zájem o citrát jako o molekulu, která může mít i jiné než antikoagulační účinky, vzbudila především recentní studie, srovnávající citrát s nízkomolekulárním heparinem u kriticky nemocných, kteří vyžadovali kontinuální hemofiltraci (Oudemans-van Straaten et al., 2009). Výsledkem této monocentrické studie bylo 15% zlepšení přežití ve třech měsících u nemocných s regionální citrátovou antikoagulací. Komentovaná studie, ačkoli jejím cílem nebylo vyhodnocení mortality, svým výsledkem zmírňuje optimistický pohled na mimokoagulační účinky citrátu a tuto diskusi vrací zpět na úroveň spekulace.

Protokolů, jak vést citrátovou antikoagulaci u dialyzačních metod, byla vypracována celá řada, a bohužel žádné z těchto schémat není univerzálně použitelné. Vždy záleží na metodě, která je antikoagulována (IHD, CVVH, CVVHD, CVVHDF atd.), na koncentraci citrátu a kalcia v preparátu, který je na pracovišti k dispozici, typu substitučního/dialyzačního roztoku a rychlosti jeho substituce a na rychlosti krevního průtoku a také na tom, zda je či není pří-

tomna jaterní dysfunkce nebo selhání. Právě posledně zmíněná okolnost je někdy uváděna jako relativní kontraindikace citrátové antikoagulace. Důvodem je riziko kumulace citrátu (porucha jeho metabolizace na bikarbonát dysfunkčními játry) a výsledná metabolická acidóza a hypokalcémie. Druhá komentovaná, byť počtem nemocných velmi malá studie je důkazem, že pokud citrátovou antikoagulaci provádí erudovaný personál, je nejen účinná, ale i dostatečně bezpečná u nemocných s akutním selháním jater. Podmínkou je pečlivé metabolické sledování. Vzhledem k tomu, že citrát je malá molekula, která si intenzivně odstraňuje difuzí, je vhodné u takových nemocných volit formu náhrady funkce ledvin s dialyzační složkou – CVVHD či CVVHDF. Dále se za této situace doporučuje sledovat v krvi nemocného nejen koncentraci ionizovaného kalcia, ale také koncentraci celkového kalcia, a z těch pak vypočítávat poměr celkového Ca a Ca^{2+} . Je-li tento poměr vyšší než 2,5, je velmi pravděpodobná kumulace citrátu.

Volba konkrétního antikoagulantia je v současnosti určována zejména rozumnou rovnováhou mezi jeho bezpečností, účinností, praktičností použití, zkušenostmi pracoviště a v neposlední řadě též cenou. Regionální citrátová antikoagulace se stává metodou volby především u nemocných s rizikem krvácivých komplikací. Je však mnoho dobrých argumentů zmíněných výše, pro něž se citrát stále hojněji využívá i u obecné populace kriticky nemocných. Na základě více než třináctiletých zkušeností (Šrámek et al., 1998) tuto metodu využíváme velmi efektivně a bezpečně nejen k zajištění kontinuálních, ale i intermitentních hemodialyzačních metod u kriticky nemocných. Je rovněž suverénní metodou k zajištění bezproblémového průběhu plazmaferéz, především u nemocných s vysokým rizikem krvácení (např. difúzní alveolární hemoragie apod.). Klinicky jednoduché použití citrátu poskytují některé komerční systémy, které umožňují flexibilní, účinné a bezpečné používání této metody. Lze tak předjímat, že použití citrátu může v brzké budoucnosti představovat onen hledaný standard u kriticky nemocných pacientů.

Literatura

- Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2007;11:218.
- Kroužecký A, Novák I, Raděj J, et al. Možnosti antikoagulačního zajištění metod mimotělní náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných. *Anest Intenziv Med* 2008;19:154–158.
- Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361–2367.
- Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260–265.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545–552.
- Šrámek V, Novák I, Matějovic M, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) with citrate anticoagulation in the treatment of a patient with acute renal failure, hypercalcemia, and thrombocytopenia. *Intens Care Med* 1998;24:262–264.

Studie PATRONUS – methoxypolyethylen glycol-epoetin β versus darbepoetin α jedenkrát měsíčně u hemodialyzovaných nemocných

Carrera F, Lok CE, de Francisco A, et al., on behalf of the PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in hemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4009–4017.

Dávky a časové intervaly mezi podáváním jednotlivých ESA (erythropoiesis stimulating agents) u hemodialyzovaných

nemocných jsou velmi individuální, nepochybně však závisí na plazmatickém poločase jednotlivých ESA. U novějších preparátů, jako jsou darbepoetin α (DA) a methoxypolyethylen glycol-epoetin β (MPGE β , pegapoetin β), se intervaly podávání prodlužují na 2–4 týdny, což je pro nemocné i aplikující personál nespornou výhodou. Zatímco podávání MPGE β v intervalu jedenkrát měsíčně je uváděno v SPC tohoto přípravku a obecně akceptováno, aplikace DA v tomto intervalu je u hemodialyzovaných nemocných spíše výjimečná a používá se zejména u stabilizovaných nemocných v predialýze. I dosud platná evropská doporučení pro léčbu anémie (EBPG, 2004) doporučují podávání DA jedenkrát týdně (nutné v korekční fázi), i když v udržovací fázi léčby připouští jeho aplikaci i v intervalu jedenkrát za 2–4 týdny. Autoři komentovaného článku publikovali studii, kde se snažili najít odpověď na otázku, zda DA podávaný jednou měsíčně zajistí stabilní hodnoty hemoglobinu (Hb) v porovnání s dlouhodoběji působícím MPGE β .

Studie PATRONUS (Comparator study of C.E.R.A. and darbepoetin alfa in patients undergoing dialysis) je mezinárodní, multicentrická, prospektivní studie porovnávající dlouhodobou účinnost MPGE β podávaného jedenkrát měsíčně s DA podávaným jednou či dvakrát měsíčně na udržení cílové koncentrace Hb. Do studie bylo zařazeno 490 chronicky hemodialyzovaných nemocných, jimž byl jednou týdně pravidelně intravenózně aplikován DA v dávkách, které zaručovaly udržení stabilních hodnot Hb. Nemocní byli randomizováni do dvou větví: k léčbě MPGE β jedenkrát měsíčně nebo DA dvakrát měsíčně po dobu 26 týdnů (dávky byly adjustovány tak, aby hodnoty Hb u nemocných byly v rozmezí 110–130 g/l; maximálně povolený pokles Hb proti bazálním hodnotám byl o 10 g/l). Následně byla skupina nemocných léčených DA převedena na aplikaci DA jedenkrát měsíčně, opět po dobu 26 týdnů. V 50.–53. týdnu bylo provedeno vyhodnocení studie, jejímž primárním cílem bylo zjistit, jaké procento nemocných v obou větvích udrželo průměrný Hb ≥ 105 g/l na konci sledovaného období při současném splnění podmínky, že tato průměrná hodnota Hb nesměla být nižší proti vstupní průměrné hodnotě ≥ 10 g/l.

Skupiny nemocných v obou větvích se nelišily v zásadních demografických ani jiných charakteristikách (např. parametry dialyzační léčby; zastoupení diabetiků bylo v obou skupinách kolem 30 %). Pro zařazení do studie bylo nutné, aby nemocní splňovali potřebné požadované zásoby železa, v posledních osmi týdnech před screeningem nesměli dostávat transfuze a maximálně akceptovaná hodnota CRP byla ≤ 30 mg/l. Po čtyřtýdenní „baseline“ periodě byli nemocní randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě MPGE β či DA. Převod z DA na MPGE β byl následující: nemocní s týdenní dávkou DA < 40 μ g měli iniciální měsíční dávku MPGE β 120 μ g; nemocní s dávkou DA v rozmezí 40–80 μ g za týden dostávali 200 μ g MPGE β měsíčně a nemocní s DA > 80 μ g týdně měli iniciální dávku MPGE β 360 μ g měsíčně. Dávka DA v darbepoetinové skupině byla v prvních 26 týdnech spočítána jako dvojnásobek dávky, kterou nemocní původně dostávali v „baseline“ periodě jednou týdně. Dávky byly upravovány v obou skupinách tak, aby byla udržována koncentrace Hb v cílových hodnotách (110–130 g/l). Průměrné výchozí hodnoty Hb byly 121 g/l v obou skupinách. Terapii železem dostávalo 91 % nemocných ve skupině s MPGE β a 92 % ve skupině s DA.

Studii ukončilo 335 nemocných (většina nemocných byla vyřazena z důvodu špatné odpovědi na léčbu). Krevní transfuzi (z důvodu operace, infekce, krvácení) v průběhu sledování dostalo alespoň jedenkrát 15,9 % nemocných ve skupině s MPGE β a 13,1 % nemocných ve skupině s DA.

Při podávání jedenkrát měsíčně dosáhlo primárního cíle v evaluační periodě (v 50.–53. týdnu od zahájení studie) 157 nemocných

ve skupině s MPGE β a 99 nemocných ve skupině s DA (64,1 % vs. 40,4 %; $p < 0,0001$; RR odpovědi na léčbu bylo u MPGE β 1,59 [95% IS 1,33–1,90] v porovnání s DA). Průměrné hodnoty Hb v obou skupinách po zahájení léčby mírně klesaly a dosáhly nadiru 111 g/l ve skupině léčené MPGE β ve 14. týdnu a 112 g/l ve skupině DA v 16. týdnu. Ve 27. týdnu léčby byly měsíční dávky obou preparátů: MPGE β – průměr 260,4 μ g (medián 200 μ g), DA – průměr 202,8 μ g (medián 150 μ g). Ve 12. měsíci léčby pak byly měsíční dávky obou preparátů následující: MPGE β – průměr 273 μ g (medián 196 μ g), DA – průměr 302,8 μ g (medián 225 μ g). Je tedy vidět víceméně neměnné dávky u MPGE β , zatímco ve skupině DA došlo k významnému navýšení dávek. Vyjádřeno čísly byl u skupiny léčené MPGE β průměrný měsíční nárůst dávky potřebné k udržení cílové koncentrace Hb 6,8 %, ve skupině s DA to bylo 58,8 %. Incidence úmrtí byla v obou skupinách srovnatelná (5,7 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby byly hypertenze, problémy s AVF, svalové spasmy a nasofaryngitidy; výskyt mezi skupinami nebyl rozdílný.

Závěrem tedy autoři studie shrnují, že MPGE β je schopen udržet cílové hodnoty Hb v požadovaném rozmezí při podávání jedenkrát měsíčně podstatně účinněji než DA, a to i přesto, že u DA byly dávky během studie významně navýšeny.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Ve farmakokinetických studiích i v doporučeních EBPG je připouštěna možnost podávat DA v udržovací fázi léčby anémie u dialyzovaných nemocných v intervalu 2–4 týdny. Studií, které by dostatečně odůvodňovaly podávání DA jedenkrát měsíčně, ale není mnoho. Ve studii Jadoullové a spol. (Jadoul, 2004) byli nemocní, kteří měli stabilní koncentraci Hb při léčbě DA jednou za 14 dní, převedeni na léčbu jednou za tři týdny. Pouze ti, kteří po 20 týdnech léčby měli hodnotu Hb stabilizovanou, byli převedeni na aplikaci jednou za čtyři týdny. Pokud v následující 20týdenní periodě nebyla udržena cílová koncentrace Hb, byl dávkovací interval zkrácen. Studie byla jednoramenná, nekontrolovaná a z jejích výsledků vyplývá, že existuje určitá podskupina nemocných, u nichž stačí aplikovat DA jednou měsíčně, jsou-li stabilizováni. Některé další studie přinášejí v tomto ohledu kontroverzní data (Carrera, 2007).

Komentovaná studie si dala za cíl srovnat účinnost jedenkrát měsíčně podávaného DA a MPGE β na udržení stabilní hodnoty Hb u hemodialyzovaných nemocných. V darbepoetinové skupině udrželo cílovou hodnotu Hb po 12 měsících léčby významně méně nemocných než ve skupině léčené MPGE β , a to i přes výrazné navýšení dávek DA. Nárůst dávek DA potřebných k udržení cílové hodnoty Hb byl extrémně vysoký. Ve zdrojové dokumentaci studie je uvedeno, že 67 % nemocných v této skupině pacientů mělo týdenní dávky DA v době „baseline“ periody < 40 μ g a jen 7 % mělo dávky vyšší než 80 μ g. Je tedy pravděpodobné, že pokud by nemocní zůstali na stávajícím režimu, potřeba DA by byla významně nižší (kolem 160 μ g/měsíc). To, že dvě třetiny nemocných měly týdenní dávky DA poměrně nízké, svědčí pro skutečnost, že odpověď na DA byla u těchto nemocných dobrá a že nepřevažovali jedinci se špatnou odpovědí na léčbu, resp. s rezistencí na ESA. Jaký je tedy důvod pro to dávku navýšovat? Jedno z možných vysvětlení je nutné hledat v procesu erythropoézy. Vyrábění retikulocytů od pluripotentní kmenové buňky trvá asi tři týdny. Přítomnost erythropoetinu (EPO; či aktivátoru EPO receptoru) je nutná nejen na počátku tohoto procesu, tedy k jeho spuštění, ale víceméně po celou jeho dobu. Pokud totiž během této doby koncentrace EPO klesne pod kritickou úroveň, dochází

k apoptóze prekurzorových buněk, a ty pak zanikají. Přestože je biologický poločas DA zhruba třikrát delší než biologický poločas endogenního EPO (Tesař, 2006), nestačí jeho podávání v intervalu jednou měsíčně pravděpodobně zabránit poklesu plazmatické koncentrace EPO, a tím případné apoptóze prekurzorových buněk. Čtrnáctidenní interval podávání již tuto schopnost má. Zvýšení dávky EPO (resp. DA) navíc nevede ke „zvýšení“ erytropoézy. Zde totiž může nastat skutečnost, že EPO receptory jsou již při tak vysoké koncentraci EPO plně obsazeny a navýšení dávky účinek nezlepší. Biologický poločas MPGEβ až 120 hodin a delší přetrvávání v plazmě díky nižší afinitě k EPO receptoru je pravděpodobně důvodem, proč MPGEβ stačí při podávání jednou měsíčně udržet stabilní koncentraci Hb (i když i v komentované studii bylo nutné dávky MPGEβ v průběhu studie mírně navýšit).

Za jeden ze zásadních nedostatků studie lze považovat skutečnost, že studie nebyla zaslepená a zkřížená. V nezaslepených studiích se často nedá vyloučit určitá „předpojatost“ investigátorů ve prospěch studovaného léku. „Cross-over“ uspořádání by zase vyloučilo zkreslení způsobené vlivem studované populace (např. lze spekulovat o tom, že ve skupině léčené MPGEβ bylo větší procento nemocných s polycystózou ledvin, u nichž jak známo bývá potřeba nižších dávek ESA). Překvapením není skutečnost, že ve studii bylo hlášeno vysoké procento nežádoucích účinků (90 % všech nemocných uvádělo v průběhu studie alespoň jeden nežádoucí účinek). I když jejich závažnost byla malá či střední, při vysokých dávkách MPGEβ a zejména DA se toto dalo předpokládat. Pokud bychom srovnali dávky schválené WHO jako obvyklé terapeutické dávky pro ESA, pak dávky podávané v této studii jsou v obou větvích velmi vysoké (WHO doporučuje jako DDD pro DA 4,5 μg, což zhruba odpovídá dávce 135 μg/měsíc; pro MPGEβ pak je DDD 4 μg/den, což je asi 120 μg za měsíc). Na konci studie byli nemocní v obou skupinách léčení dávkami více než dvojnásobnými. To vyvolává otázku, zda zde nebyly ještě některé další faktory, které mohly tento fakt ovlivnit (např. přítomnost skrytého zánětu – povolené hodnoty CRP byly < 30 mg/l, vliv medikace či častější odběry). Na tyto otázky by odpověď mohla přinést případná sekundární analýza výsledků.

Literatura

Carrera F, Disney A, Molina M. Extended dosing intervals with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl4):iv19–iv30.

Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, et al. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:898–903.

Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii16–ii31.

Tesař V, Tesařová P. Darbepoetin alfa. *Farmakoterapie* 2006;2:514–522.

Endoteliální progenitorové buňky u pacientů na mimotělních očišťovacích metodách

Krieter DH, Fischer R, Merget K, Lemke HD, Morgenroth A, Canaud B, Wanner C. Endothelial progenitor cells in patients on extracorporeal maintenance dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4023–4031.

Chronická renální insuficience je spojena ze zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Jednou z vyvolávajících příčin může být i nízký počet periferních endoteliálních progenitorových buněk (EPC), které navíc mohou mít porušenou funkci. Hypotézou studie je předpoklad, že úprava zvýšeného množství uremických toxinů u nemocných se selháním ledvin v pravidelné dialyzační léčbě bude spojena s úpravou počtu a funkce EPC.

V prospektivní randomizované zkřížené (cross-over) studii bylo sledováno 18 nemocných v dlouhodobém dialyzačním léčení (průměrný věk 60 ± 14 let, dialyzováni třikrát týdně 4 h, min. 3 měsíce v dialyzačním programu, se stabilním krevním obrazem a hodnotou Ht při léčbě EPO a substitucí železem nad 30 %, s dobrým cévním přístupem a odpovídajícími hodnotami Kt/V, bez známek zánětlivého či nádorového onemocnění). Vylučovacími kritérii byly těhotenství, kardiovaskulární instabilita, životní prognóza kratší než 12 měsíců a koagulační problémy. Pokud jde o základní onemocnění, pět nemocných mělo hypertenzní nefropatii, tři diabetickou nefropatii, tři polycystickou chorobu ledvin, dva glomerulonefritidu, dva tubulointericiální nefritidu, dva byli po bilaterální nefrektomii a jeden po akutním selhání ledvin. Průměrné trvání dialyzační léčby činilo 456 ± 29 měsíců (11–114 měs.), BMI činilo v průměru $27,8 \pm 4,3$. V souboru bylo 17 hypertoniků, 12 mělo kardiovaskulární či periferní cévní onemocnění, šest bylo diabetiků a pět nemocných mělo hypercholesterolemii. Průměrná denní diuréza činila 539 ± 719 ml včetně šesti nemocných zcela anurických. Všichni nemocní dostávali EPO subkutánně v průměrné týdenní dávce $4\,500 \pm 3\,400$ U. Kardiovaskulární medikace zahrnovala diuretika, inhibitory ACE, beta-blokátory, blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, blokátory kalciového kanálu a statiny.

Počínaje druhou dialýzou v týdnu byli nemocní randomizovaně rozděleni do tří skupin, v nichž byli vždy po čtyřech týdnech na různé modalitě dialyzační léčby: čtyři týdny low-flux HD, čtyři týdny high-flux HD a čtyři týdny hemodiafiltrace. Na začátku a na konci každé čtyřtýdenní periody byly stanoveny EPC. Kontrolní skupinu tvořilo 16 zdravých dobrovolníků odpovídajícího věku.

Endoteliální progenitorové buňky byly stanoveny v periferní krvi průtokovou cytometrií jako CD34, CD45, VEGFR2-KDR. Dialyzovaní měli bazální nižší počet EPC ve srovnání se zdravými kontrolami ($p < 0,001$) a také redukovanou frakční vitalitu ($p < 0,05$), zatímco tvorba endoteliálních buněčných kolonií byla lehce zvýšena ($p < 0,05$). Odstranění středně molekulárních toxinů však nemělo ani v jedné dialyzační modifikaci významný vliv na počet EPC či jejich funkci. Nebyly zjištěny žádné meziskupinové či intraindividuální rozdíly během léčby. Počet stanovených EPC (CD34+/VEGFR2-KDR+/CD45-ECFC) se u pacientů ani u kontrol nezměnil. V souboru dialyzovaných byla zjištěna pozitivní korelace s CRP.

Počet endoteliálních progenitorových buněk v periferní krvi se používá jako biologický marker pro posouzení funkce cévní stěny, integrity jejího endotelu a kumulativního kardiovaskulárního rizika. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční predikuje nízký počet EPC výskyt kardiovaskulárních komplikací a úmrtí.

Kardiovaskulární onemocnění jsou velmi častá u nemocných v chronickém dialyzačním programu a představují nejčastější příčinu úmrtí v této populaci. Proto nález sníženého počtu cirkulujících buněk CD34+ může být významně spojen s kardiovaskulárním rizikem, a tedy i mortalitou u chronických dialyzovaných nemocných.

Uremické toxiny inhibují *in vitro* diferenciaci a funkční aktivitu EPC a ve srovnání s běžnou populací mají nemocní se selháním ledvin snížený počet a funkci cirkulujících EPC. Tyto abnormality zesilují s pokročilostí chronického onemocnění ledvin. Naopak zahájení pravidelné dialyzační léčby s úpravou metabolických poruch bývá spojeno se zvýšením počtu EPC. Nabízí se otázka, zda kvalita dialyzační léčby může EPC významně ovlivnit, a to jak ve vztahu k počtu, tak k jejich funkci. Rozdíl by mohl být zjištěn mezi dialýzami užívanými nízkopropustné dialyzátory (low-flux), vysokopropustné dialyzátory (high-flux)

a hemodiafiltraci (online postdiluční). Tyto metodiky různou měrou odstraňují především středně molekulární látky, a tím také mohou ovlivnit EPC.

Ze závěru komentované studie však vyplývá, že ani jedna z uvedených modifikací léčby výrazně neovlivnila počty a funkci EPC buněk, a to jak meziskupinově, tak ve srovnání všech nemocných se zdravými dobrovolníky.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Je nepochybné, že chronické onemocnění ledvin je spojeno s významně zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Je výsledkem i dalších přídatných faktorů, jako je hypertenze, retence tekutin, postižení cév zánětlivým procesem a srdečním selháním. Současně však může významnou roli hrát i zvýšený oxidační stres a dysfunkce endoteliálních progenitorových buněk. Koncept významné role EPC jakožto buněk derivovaných z kostní dřeně s potenciálem reparace poškozeného endotelu poprvé přednesl Asahara v roce 1999. V řadě studií byly prokázány rozdílné počty i funkce EPC v souvislosti s různými formami projevu endoteliální dysfunkce. Přesný mechanismus, jímž tyto buňky mohou ovlivnit integritu endotelu, však dosud plně objasněn není. V modelových studiích se předpokládá, že ischemie (více akutní, méně chronická) aktivují řadu interferujících faktorů (růstové faktory, enzymy, ligandy a povrchové markery), které ovlivňují aktivitu atrakce EPC z kostní dřeně a jejich strukturní modifikaci. Z tohoto hlediska se uvádí především aktivace na ischemii dependentních proangiogenních cytokinů, jako je SDF-1 (stroma cell-derived faktor-1) nebo VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Dalšími jsou placentární růstový faktor, G-CSF a GM-CSF. Přímou v kostní dřeni se pak významně účastní metaloproteáza-9. Pro její aktivaci je zřejmě klíčový účinek NO při aktivitě eNOS. Endoteliální progenitorové buňky se mohou významně podílet na integritě endotelu cév. Podle původní představy se mohou diferencovat do podoby endoteliálních buněk, a tím zacelit defekt v endotelu. Nověji se předpokládá, že jsou integrovány do endoteliálních buněk mechanismem „cell-cell fusion“. Je však možné, že se uplatňují oba mechanismy. EPC jsou mobilizovány a aktivovány z kostní dřeně do periferní cirkulace. Tento proces je regulován řadou růstových faktorů, enzymů, ligandů a receptorů buněčných povrchů, jakož i přímým účinkem zvýšeného průtoku krve v kostní dřeni.

Je zřejmé, že významnou roli může hrát též koncentrace asymetrického dimethylargininu, který je u nemocných s poškozením ledvin také významně zvýšen. V komentované studii, která je přínosná svojí metodikou (prospektivní, randomizovaná, cross over studie), autoři hledali odpověď na otázku, zda forma dialyzační léčby může ovlivnit počet a funkci EPC u dialyzovaných nemocných. Nebyl prokázán pozitivní efekt, a to ani u hemodiafizační metody. Otázkou zůstává, zda lze teoreticky předpokládat, že po čtyřech týdnech může dojít k významné změně EPC u dlouhodobě dialyzovaných nemocných. Navíc každý nemocný byl sice sám sobě kontrolou, ale jednotlivé metodiky následovaly bezprostředně za sebou, což při malém počtu nemocných (18 pacientů) mohlo vést k nestejněměrnému ovlivnění, a tedy následné statistické nevýznamnosti. Je zřejmé, že velmi významnou negativní roli může hrát délka dialyzační léčby. Naproti tomu pozitivní vliv může mít úprava krevního obrazu, dobrá výživa a také – jak ukazují některé studie – tělesné cvičení. Režimová opatření tedy mohou významně ovlivnit prognózu nemocných, aniž se mění taktika dialyzační léčby.

Literatura

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964–967.
Hull JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593–600.
Krenning G, Dangers PY, Drouven JW, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in patient with progressive chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1314–F1322.

Dávka 1 mg rt-PA jedenkrát týdně jako zátka do katérových ramének: nová perspektiva pro dlouhodobou funkci permanentních centrálních žilních katétrů?

Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, LeBlanc M, Faris P, Brre P, Zhang J, Scott-Douglas N. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2011;364:303–312.

V roce 2006 byl v *BMC Nephrology* uveřejněn protokol multicentrické (11 center v Kanadě), prospektivní, zaslepené a randomizované studie PreCLOT (The Prevention of Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin) (Hemmelgarn, 2006). Jejím cílem bylo srovnání dvou postupů postdialyzačního uzávěru ramének permanentního centrálního žilního katétru: pouze heparinová zátka po každé hemodialýze (kontrolní skupina) vs. zátka s obsahem 1 mg rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA) jedenkrát týdně do obou ramének a heparinová zátka při dalších dvou hemodialýzách v týdnu (intervenovaná skupina). Výsledky jsou natolik významné, že byly v lednu 2011 uveřejněny v *New England Journal of Medicine* (Hemmelgarn, 2011).

Východiskem studie byly dvě linie poznatků z praxe: cévní přístup pro hemodialýzu je stále u velkého počtu pacientů zajišťován pomocí dialyzačních katétrů a výskyt komplikací (malfunkce katétru; bakteriémie) jsou u těchto pacientů časté; přitom není jisté, který typ tzv. zátek katétrů pro mezidialyzační období je optimální.

Celkem bylo po dobu šesti měsíců sledováno 225 pacientů dialyzovaných třikrát týdně prostřednictvím nově zavedeného tunelizovaného dialyzačního katétru. V intervenované větvi byl pacientům jedenkrát týdně aplikován do obou ramének katétru po dialýze 1 mg rt-PA a dvakrát týdně byla použita běžná heparinová zátka (neředěný nefrakcionovaný heparin v koncentraci 5 000 IU/ml, množství podle objemu raménka). Intervenovanou skupinu tvořilo 110 osob průměrného věku 61,6 let, 60 % diabetiků (ale diabetická nefropatie v 34,5 %); indikací k zavedení katétru bylo v 60 % zahájení dialyzační léčby – tzn. že šlo o první implantovaný katétr.

Kontrolní skupina (n = 115) dostávala neředěný nefrakcionovaný heparin (5 000 IU/ml) v množství odpovídajícím objemu raménka po každé hemodialýze. Mezi skupinami nebyl rozdíl v žádném z demografických ukazatelů. Primárním sledovaným ukazatelem (end-point) byl výskyt dysfunkce katétru (definovaný poklesem krevního průtoku pod 200 ml/min během HD či nutností invertovat raménka, event. nemožností HD provést), indikující tvorbu sraženiny. Sekundárním sledovaným ukazatelem byl výskyt infekcí (bakteriémie) ve vztahu ke katétru *in situ*.

V kontrolní skupině se vyskytla malfunkce katétru u 34,8 %, zatímco v intervenované skupině u 20 % (RR 1,91 v neprospěch kontrolní skupiny; p < 0,02). Rovněž bakteriémie ve vztahu k centrálnímu žilnímu katétru byla signifikantně méně početná

u intervenované skupiny (13 % u kontrol vs. 4,5 % ve větvi s rt-PA). V přepočtu na 1 000 „paciento-dnů“ léčby to odpovídá 1,37 epizodám bakteriémie při heparinových zátkách vs. 0,4 epizodám při zátkách s rt-PA ($p < 0,02$).

Riziko nežádoucích účinků bylo srovnatelné, tj. mezi skupinami nebyl rozdíl ve výskytu komplikací včetně komplikací krvácivých. Závažné nežádoucí účinky byly nahlášeny u 20,9 % intervenovaných pacientů (aplikace rt-PA) oproti 29,6 % v kontrolní skupině. Všechny čtyři případy intracerebrálního krvácení se vyskytly v heparinové kontrolní skupině.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Stále platí, že velká část dialyzovaných pacientů má jako cévní dialyzační přístup dlouhodobě zaveden permanentní centrální žilní katétr. Používá se buď z obavy z hyperkinetické cirkulace při závažném kardiovaskulárním onemocnění, anebo při komplikacích při vytváření či používání nativní arteriovenózní fistule či umělohmotného arteriovenózního zkratu; u velkého počtu pacientů i jako první cévní přístup při zahájení dialyzační léčby bez předchozí dispenzarizace a přípravy. U těchto pacientů je častou komplikací infekce (bakteriémie). Další častou komplikací je dysfunkce katétru vyplývající z intraluminální trombózy. Výskyt trombózy katétru je udáván mezi 0,5–3,0 událostmi v přepočtu na 1 000 dní (Hemmelgarn, 2011). Žádná alternativa heparinu (citrát v různých koncentracích – 30%, 46%; antibiotika – zejména gentamicin) není podle dosavadních zpráv v prevenci komplikací prokazatelně účinnější než heparin, a proto jsou i nadále zvažovány a zkoušeny další alternativní postupy, k nimž patří i rt-PA. Rekombinantní t-PA byl již úspěšně využit v léčbě trombotických uzávěrů katétrů (Daeiagh, 2000). Dále byl použit v malé studii (u 12 pacientů) jako zátká do dialyzačních katétrů – výskyt trombózy byl 0 % ve srovnání s 20 % u heparinových zátek (Schenk, 2000).

Rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu neboli altepláza má shodné vlastnosti jako přirozený t-PA. Uvolňuje se fyziologicky z endotelu a štěpí cirkulující plasminogen na plasmin. Dále se preferenčně váže na fibrin. Na fibrin se váže i plasminogen a vlivem rt-PA se sraženina rozpouští. Jde tedy o fibrinolytický postup, nikoli antifibrotický postup. Po aplikaci do oběhu má velmi krátký biologický poločas (5 minut) a je eliminován převážně játry. I když je nutné vzít v úvahu riziko krvácení, dávky 1 mg (či 2 mg) do ramének katétru nijak nezměnily koncentraci fibrinogenu v séru, počet destiček či hodnotu degračních produktů fibrinu a koagulačních časů (INR a PT) (McGill, 2008; Hemmelgarn, 2011). Proto lze zvažovat použití i bez zřejmého předchozího průkazu trombů, tj. jako zátku do dialyzačních katétrů.

Zvolený režim aplikace rt-PA vhodně kombinuje teoretické předpoklady účinku i možná rizika – aplikace jedenkrát týdně se jeví bezpečná a současně účinná (žádné navýšení rizika krvácení oproti kontrolám). Navíc umožňuje minimalizovat i další úskalí, například zkreslení některých laboratorních ukazatelů při odběru krve z ramének katétru před dialýzou – odběry jsou načasovány tak, aby se nekryly se zátkou rt-PA (Hemmelgard, 2011).

Lze shrnout, že aplikace rt-PA v dávce 1 mg do obou ramének centrálního žilního permanentního katétru po dialýze („zátká“) jedenkrát týdně snižuje výskyt komplikací – zlepšuje funkci katétru a snižuje výskyt infekcí. Tyto poznatky, získané prospektivně v poměrně početné skupině hemodialyzovaných pacientů, jsou slibným příslibem, který však musí být dále ověřen v praxi.

Literatura

- Daeiagh P, Jordan J, Chen J, et al. Efficacy of tissue plasminogen activator administration on patency of hemodialysis access catheters. *Am J Kidney Dis* 2000;36:75–79.
- Hemmelgarn BR, Moist L, Pilkey RM, et al. Prevention of catheter lumen occlusion with rt-PA versus heparin (Pre-CLOT): study protokol of a randomized trial (ISRCTN35253449). *BMC Nephrology* 2006;7:8.
- McGill RL, Spero JA, Sysak JC, et al. Tissue plasminogen activator as a hemodialysis catheter loping solution. *Hemodial Int* 2008;12:346–351.
- Schenk P, Rosenkranz AR, Wolf G, et al. Recombinant tissue plasminogen activator is a useful alternative to heparin in priming Quinton Permcath. *Am J Kidney Dis* 2000;15:1131–1136.

Klinický význam zvýšené koncentrace cirkulujícího chemerinu u nově dialyzovaných pacientů

Yamamoto T, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, Stenvinkel P, Axelsson J. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4017–4023.

Cirkulující chemerin je považován za nový adipocytokin, který může ovlivňovat glukózovou toleranci a hyperlipidémii ve vztahu k obezitě. Jeho zvýšená koncentrace byla zjištěna i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Autoři studie sledovali vztah mezi koncentrací chemerinu a klinickými, nutričními a biochemickými parametry v souboru nemocných zahajujících dialyzační léčbu. Vzorky plazmy byly získány od 252 pacientů ve stadiu 5 CKD (průměrný věk 56 let [rozmezí 45–64 let], mužů bylo 61 % a reziduální GF byla 7 ml/min). Sérový chemerin byl měřen komerčním setem ELISA a reziduální GF byla stanovena jako průměr součtu clearance močovin a clearance kreatininu při 24h sběru moči.

Koncentrace chemerinu byly vztaženy ke klinickému stavu nemocných, glukózovému a lipidovému metabolismu a složení těla (BMI a celkové a trunkální množství tuku měřené DEXA). Při jednorozměrné regresi cirkulující chemerin pozitivně koreloval s celkovým cholesterolem ($p < 0,001$), triglyceridy ($p < 0,007$) a apolipoproteinem B ($p < 0,0001$), hs-CRP ($p < 0,006$), počtem bílých krvinek ($p < 0,001$), hodnotou inzulinu ($p < 0,05$) a indexem HOMA ($p < 0,05$). Negativní korelace při této analýze byla zjištěna mezi chemerinem a reziduální GF ($p < 0,007$), HDL cholesterolem ($p < 0,05$) a homocysteinem ($p < 0,001$).

Tuková tkáň není pouhým depozitem energie, ale významným aktivním endokrinním orgánem produkujícím a uvolňujícím řadu metabolicky aktivních peptidových hormonů – adipokinů, chemokinů a cytokinů. Sérové koncentrace řady adipocytokinů však mohou být zvýšeny i v důsledku porušené metabolické clearance, a to i při chronickém onemocnění ledvin. Interpretace tohoto nálezu, např. u obézních nemocných se selháním ledvin, je proto složitá a přesnější biochemicko-metabolické konsekvence retence, a tedy zvýšených hladin hormonů zůstávají nejasné. V současné době je známo, že snížení glomerulární filtrace je spojeno s poruchami metabolismu zahrnujícími inzulinovou rezistenci a dyslipidémií s vysokou koncentrací triglyceridů a LDL cholesterolu a nízkou koncentrací HDL cholesterolu, což představuje významný aditivní faktor pro rozvoj kardiovaskulární morbidity a mortality. V běžné populaci je obezita spojena s určitým, většinou nižším stupněm prozánětlivé aktivity, která tak může představovat rizikový kardiovaskulární faktor. Toto riziko významně narůstá se snižováním renální funkce.

Čerstvé poznatky o chemerinu, který je chemoatraktantem a adipokinem současně, ukazují, že jeho zvýšená koncentrace je

spojena se zvýšenou infiltrací tukové tkáně imunokompetentními buňkami, a tím se zvýšenou prozánětlivou aktivitou. Ukazují tak novou alternativu vlivu tukové tkáně uremických nemocných na metabolické poruchy spojené s inzulinovou rezistencí a dyslipidemií.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Komentovaná studie se zabývá problematikou vztahu nového adipocytokinu, chemerinu, a metabolických poruch spojených s CKD-5. Chemerin – jak již název odvozený z řecké mytologie napovídá – má „více hlav“ a může se zapojit do většího počtu (i protikladných) metabolických pochodů v organismu současně. Má duální roli jako adipokin a chemokin. Byl objeven v zánětlivých tělních tekutinách a původně označen za originální prozánětlivou molekulu. V následných studiích však byla zjištěna existence fragmentu chemerinové molekuly označované jako chemerin-15, který měl účinky protizánětlivé. Následně byl prokázán účinek chemerinu jako adipocytokinové molekuly regulující adipogenezi a zesilující účinek inzulinu v tukových tkáních. Další studie však prokazovaly, že chemerin může také indukovat inzulinovou rezistenci v lidských svalových buňkách. Tato pestrost účinku může vysvětlovat různé korelace účinku chemerinu a markerů zánětu včetně výsledku současné studie. Například byla prokázána pozitivní korelace mezi zvýšenou koncentrací chemerinu a pětiletým přežíváním nemocných na dialýze. V této práci byla prokázána pozitivní korelace mezi chemerinem a hs-CRP a také sledovanými parametry akutní fáze reaktantů fibrinogenu, trombocytů a bílých krvinek. Současně však byla prokázána negativní asociace chemerinu s místně působícím prozánětlivým cytokinem TNF α , o němž se předpokládá, že reaguje s chemerinovým receptorem ChemR 23. Nálezy v komentované studii, a to i v souladu s předchozími publikovanými údaji, potvrzují pozitivní korelaci mezi chemerinem a poruchou lipidového metabolismu. Nebyly však prokázány významné korelace spojené s markery uložení tuku v tělesných kompartmentech, jak bylo publikováno v některých předchozích studiích. Byl však prokázán vztah mezi leptinem a chemerinem.

Komentovaná studie je nepochybně přínosná z hlediska dalšího nového adipocytokinu chemerinu. Má však četné limity v interpretačních závěrech. Především jde o průřezovou studii relativně malého počtu pacientů, u nichž nelze vyloučit významné intraindividuální rozdíly. Dále nebyly vyšetřeny jiné markery chemerinové signální dráhy, např. chemerin 15, ani chemerinové receptory. Nesporným přínosem studie však je pozitivní korelace mezi chemerinem, inzulinovou rezistencí a dyslipidemií.

Nově budou velmi zajímavé vztahy k visfatinu a adiponectinu. Visfatin zasahuje do glukózové homeostázy a má významný anti-diabetický účinek, který moduluje i funkci β -buněk. Adiponectin klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem. Ačkoli jeho koncentrace u nefrologických nemocných je ve srovnání s běžnou populací relativně vyšší (podobně jako leptin), jeho snížená hodnota zde představuje zvýšené riziko.

Literatura

Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3041–3046.

Sell H, Laurencikienė J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58:2731–2740.

Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z et al. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152:217–221.

Histologické vyšetření dárcovské ledviny

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

Transplantace ledviny je oproti dialyzačním metodám spojena s delší předpokládanou dobou života a jeho lepší kvalitou. Hlavním omezením transplantačního programu je nedostatek vhodných orgánů k transplantaci. Za dárce ledvin s rozšířenými kritérii (extended criteria donor – ECD) jsou považováni dárči starší 60 let nebo mezi 50–59 lety za předpokladu dvou rizikových faktorů: úmrtí pro cerebrovaskulární příhodu, anamnéza hypertenze či diabetu a sérová koncentrace kreatininu > 133 μ mol/l. Ledviny transplantované od těchto dárců mají horší funkci a kratší přežití než od dárců ideálních. Dosud byla kritéria pro dárce postavena pouze na klinických parametrech, a nikoli na histologii. Některé dosud publikované studie ale ukázaly, že histologické vyšetření štěpů před samotnou transplantací může výběr štěpů zlepšit. Byly připraveny různé algoritmy k identifikaci viabilních ledvin od ECD dárců. Většina z nich byla připravena k identifikaci ledvin vhodných k duální transplantaci, ale mohou být vhodné i k posouzení možnosti transplantace ledviny samotné. Cílem této studie bylo zjistit, zda předimplantační histologické vyšetření může ovlivnit dlouhodobou funkci štěpů od ECD dárců. Autoři analyzovali klinické a morfologické parametry u dárců starších a mladších než 60 let a hledali histologické parametry nejvíce ovlivňující výsledky transplantací.

V této studii byla analyzována kohorta 136 pacientů, jimž byla transplantována jedna ledvina od ECD dárců, u kterých byla provedena předimplantační biopsie. ECD dárči byli definováni jako dárči starší než 60 let bez ohledu na klinické parametry a dále ve věku 50–59 let s klinickými parametry ECD s tím, že místo definované úrovně koncentrace kreatininu byla použita klesající diuréza anebo vzrůstající kreatinin před odběrem. Ledviny byly shledány vhodnými k transplantaci po makroskopické prohlídce a histologickém vyšetření. Histologické vyšetření bylo založeno na skórovacím systému od 0 do 15 bodů, kdy byla spojena kritéria chronicity z Banffské a Remuzziho klasifikace. Glomeruloskleróza byla hodnocena 0–3 body podle procenta celkové sklerózy glomerulů. Stupeň intersticiální fibrózy, tubulární atrofie, arteriolosklerózy a hyalinózy arteriol byl hodnocen rovněž 0–3 body. Štěpy byly akceptovány k transplantaci, pokud bylo skóre \leq 7. Klínovité excize k biopsii byly alespoň 10 mm široké a 5 mm hluboké a obsahovaly alespoň 50 glomerulů. Byly použity rychle zmražené řezy a standardní histologické vyšetření.

Příjemci ledvin od dárců starších 60 let ($n = 104$) byli sami starší a častěji ženy než příjemci ledvin od dárců mladších 60 let ($n = 34$). Transplantace ledvin od starších dárců byla spojena s delší dobou studené ischémie, delší hospitalizací, vyšším výskytem opožděného rozvoje funkce štěpu. Nebyly pozorovány rozdíly ve výskytu akutních rejekcí. Během pětiletého sledování nebyly pozorovány rozdíly v glomerulární filtraci (GF). Příjemci ledvin od mladších dárců byli častěji léčeni tacrolimem (87,5 % vs. 62,5 %). Byly pozorovány velké rozdíly v histologickém vyšetření mladších a starších dárců ve všech sledovaných parametrech včetně histologického skóre. Skóre vyšší než 5 bylo pozorováno u 15,6 % starších dárců a u 5 % mladších dárců.

Medián sledování byl 4,7 roku. Přežití nemocných po transplantaci od starších a od mladších dárců bylo podobné. Třileté a pětileté

přežití štěpů bylo podobné v obou skupinách (89 % u mladších dárců vs. 73 % u starších dárců ve třetím roce a 81 % vs. 69 % v pátém roce). Je zřejmé, že statistické rozdíly nebyly pozorovány, protože skupiny měly malý počet nemocných. Věk dárce koreloval s histologickým skóre. V podskupině starších dárců ale nebyla pozorována korelace mezi věkem a histologickým skóre ani mezi GF a histologickým skóre. Jedině štěpy od hypertenzních dárců měly vyšší histologické skóre než od dárců bez hypertenze. Tíže glomerulosklerózy byla spojena se zhoršením přežití štěpů, štěpy s glomerulosklerózou do 10 % měly průměrné přežití 8,3 roku, kdežto štěpy s glomerulosklerózou vyšší než 10 % měly průměrné přežití 3,9 roku. Pětileté přežití štěpů, které měly v předimplantační biopsii skóre vyšší než 5, bylo pouhých 31 %, při skóre nižší než 3 pak bylo 84 %. Přežití štěpů se skóre > 5 bylo 2,6 roku, kdežto přežití štěpů při skóre < 5 bylo 8,2 roku. V modelu Coxovy regrese autoři analyzovali význam klinických a histologických parametrů ovlivňující selhání štěpů. Za prediktory selhání štěpů byli považováni dárci s anamnézou hypertenze a celkové histologické skóre > 5. V případě dárců starších než 60 let byla navíc rizikem pro ztrátu štěpu i doba studené ischemie.

Autoři v této studii zjistili, že předimplantační histologie štěpu může predikovat dlouhodobé výsledky transplantací ledvin lépe než samotné klinické parametry.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V současné době je polovina všech akceptovaných ledvin k transplantacím odebírána od dárců s rozšířenými kritérii, pro které byl v minulosti používán termín marginální dárce. Jejich základní charakteristikou je vyšší věk (> 60 let) a některé přítomné komorbidit, jako hypertenze, cévní mozkové příhody, diabetes mellitus nebo dokonce renální dysfunkce. Je již dlouhou dobu známo, že přežití štěpů od starších dárců je kratší (Alexander et al., 1991). Proto byly přirozené tendence nabízet tyto ledviny starším příjemcům (tzv. „old to old“). Vyšší výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu, akutních rejeckí a přítomná renální dysfunkce na druhou stranu zhoršovaly již přítomná chronická onemocnění příjemců a byly spojeny s významným prodloužením hospitalizace a vyšší morbiditou a mortalitou nemocných. Proto je v Eurotransplantu v současnosti snaha alokovat starší ledviny starším příjemcům pouze za předpokladu úplné shody v HLA DR.

Často se překvapivě i mezi profesionály diskutuje o tom, proč neindikovat k transplantaci ledvinu od 78letého dárce s hodnotou kreatininu 80 $\mu\text{mol/l}$. V této věkové skupině trpí naprostá většina obyvatel hypertenzí a část z nich i diabetem 2. typu, a přitom nemusejí být u svých lékařů jako takoví vedeni a adekvátně léčeni. Dosud stále relativizovaný výsledek biopsií nulté (předimplantační) biopsie v naprosté většině případů odhalí závažné změny ve struktuře ledvin, které předpokládají přítomnou hyperfiltraci. Operující chirurg navíc často vidí na ledvině již přítomné makroskopické změny či závažnou aterosklerózu cév. Proto se ve většině případů od transplantace ustoupí. Transplantace obou ledvin přitom může znamenat přenos takového množství masy funkčních nefronů, které u dárce postačovalo. Tyto tzv. duální transplantace se ve většině zemí již provádí a stejně je tomu tak i u nás (Baláz et al., 2008). Je ale třeba vědět, že jde o náročný výkon jak pro operátora, tak i pro nemocného, který musí být k takovému výkonu řádně indikován. Perioperační období je u duálních transplantací spojeno s vyšším výskytem trombóz a dalších komplikací, nicméně střednědobé výsledky jsou uspokojivé.

Cílem této komentované práce bylo posoudit význam předimplantačních biopsií. Histologické nálezy byly semikvantitativně skórovány a toto skóre použito pro akceptování ledviny k transplantaci. Za zmínku stojí, že pro transplantaci jedné ledviny byly akceptovány štěpy s 33 % nejlepších nálezu (skóre 5 z 15 možných), a přitom jako nejrizikovější pro dlouhodobou funkci štěpů bylo stejné skóre 4–5. To znamená, pokud zobecníme závěry komentované studie, že v případě ECD dárce bychom měli akceptovat k transplantaci jedné ledviny jenom štěpy s relativně příznivou histologií. V této studii nebyly pozorovány rozdíly, pokud autoři uvážili pouze věk ECD dárce (< 60 vs. > 60 let), což podtrhuje význam dalších klinických parametrů a také histologie.

Biopsie nulté hodiny mají v ČR dlouhou tradici. Pokorná ve své práci zjistila (Pokorná et al., 2000), že cévní změny mají pro posouzení následné funkce větší význam než glomeruloskleróza. V posledních třech letech se předimplantační biopsie prováděly ve většině transplantačních center v ČR, analýza dopadu tohoto přístupu nebyla bohužel dosud publikována. Rozhodnutí o tom, zda bude indikována duální transplantace, anebo ledvina nebude použita k transplantaci, je v rukou koordinátora, transplantačního chirurga a nefrologa. Použití samotného skóre bez znalosti ostatních klinických a laboratorních parametrů nemusí vést nutně ke správnému závěru. Mělo by ale platit, že prospěch příjemce je nadřazen všem učeným disputacím a i transplantologové by se měli řídit heslem „Salus aegroti – suprema lex“. Nesmíme ale zapomenout, že i krátkodobá funkce štěpu je pro nemocného většinou výhodnější než dialýza. Protože je ale v ČR čekací doba na transplantaci ledviny podstatně kratší než v západních zemích (1,5 roku vs. 5 let), měli bychom výše uvedené skutečnosti při indikacích dárců pečlivě zvažovat.

Literatura

- Alexander JW, Vaughn WK, Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: The older and younger donors. *Transplant Proc* 1991;23:905–909.
- Baláz P, Rokosný S, Adamec M, et al. Dual kidney transplantation. *Rozhl Chir* 2008;87:50–54.
- Pokorná E, Vitko Š, Chadimová M, et al. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69:36–43.

Renální denervace jako možnost léčby rezistentní hypertenze

Symplcity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.

Úspěšnost léčby arteriální hypertenze (AH) zůstává nadále neuspokojivá, přestože jsou k dispozici četná nová a účinná antihypertenziva. Přibližně u poloviny nemocných s AH se naměřené hodnoty arteriálního krevního tlaku (TK) opakovaně pohybují nad rámec doporučených hodnot (Lloyd-Jones, 2010). K vývoji a udržování AH přispívá renální sympatická inervace a u pacientů s esenciální hypertenzí je aktivován přenos sympatického nervového vzruchu na ledviny. Eferentní přenos sympatickou inervací stimuluje uvolnění reninu, zvyšuje tubulární reabsorpci sodíku a snižuje průtok krve ledvinami. Aferentní signály z ledviny modulují centrální sympatickou inervaci, a tím přímo přispívají k neurogenní hypertenzi.

Před érou nové antihypertenzní medikamentózní léčby se s úspěchem používala neselektivní chirurgická sympatektomie (Hoobler, 1951). Recentně byla vyvinuta endovaskulární katetrizační technika umožňující selektivní denervaci lidské ledviny

mechanismem radiofrekvenční ablace postihující renální nervstvo lokalizované v adventicii renálních tepen. První studie zaměřená na použití této metody v klinických podmínkách prokázala úspěšnou denervaci s redukcí sympatické aktivity a redukcí uvolňovaného reninu, souběžně s poklesem přenosu vzruchů z centrální sympatické inervace (Schlaich, 2009). Komentovaná mezinárodní multicentrická, randomizovaná studie *The Symplicity HTN-2 Trial* byla uskutečněna s cílem prokázat, že renální denervace provedená katetrizační metodou může vést k bezpečnému poklesu TK u pacientů s AH refrakterní na medikamentózní léčbu. K zařazení do studie byly indikovány osoby ve věku 18–85 let se systolickým TK ≥ 160 mm Hg, který se nepodařilo snížit medikamentózní léčbou za použití tří nebo více antihypertenziv při dobré compliance pacientů. Hlavními kritérii pro vyřazení byly: odhadnutá glomerulární filtrace < 45 ml/min/1,73 m², diabetes mellitus 1. typu, závažná chlopenní vada, infarkt myokardu anebo cerebrovaskulární příhoda. Před randomizací byly u pacientů pomocí zobrazovacích metod ověřeny anatomické poměry na ledvině tepně a posouzeny možnosti intervenčního zákroku. Před randomizací byly zaznamenány bazální sérové koncentrace kreatininu, cystatinu C, hodnoty poměru albuminu vztaženého na kreatinin v moči (ACR), hodnoty 24hodinového monitoringu TK. Pacienti byli randomizováni do skupiny intervenční a kontrolní. Pacienti v intervenční skupině prodělali katetrizaci femorální tepny, katétr (tzv. symplicity catheter) byl posunut do renální tepny a napojen na radiofrekvenční generátor. V celé délce renální tepny bylo aplikováno 4–6 radiofrekvenčních zákroků o nízkém napětí. Po dobu zákroku nemocní dostávali heparin, anxiolytika a opiátová analgetika. S výjimkou symptomatických případů nebyla v průběhu studie antihypertenzní léčba měněna v žádné ze skupin. Pacienti byli vyšetřeni jeden, tři a šest měsíců po vstupu do studie a byly vyhodnoceny nežádoucí příhody a vývoj všech parametrů měřených v bazálním období. U intervenční skupiny byla anatomie ledvin ověřena zobrazovacími metodami. Krevní tlak byl měřen při návštěvě ordinace, v domácím prostředí nebo v rámci záznamů 24hodinového monitoringu TK. Primárním cílem pro posouzení účinnosti metody byl průkaz rozdílu mezi hodnotami systolického TK měřeného za bazálních podmínek a po šesti měsících v ordinaci, sekundárními cíli byly akutní a dlouhodobá bezpečnost zákroku, složený kardiovaskulární ukazatel a podrobnější vyhodnocení změn TK zaznamenaných různými metodami měření.

Od června 2009 do ledna 2010 bylo do studie zařazeno 106 (56 %) ze 190 pacientů, kteří podstoupili screeningové vyšetření. V další fázi bylo vyřazeno šest nemocných. Skupiny pacientů randomizovaných do dvou skupin (intervenční $n = 49$, kontrolní $n = 51$) se nelišily v základních demografických a biochemických parametrech, ani v závažnosti arteriální hypertenze. Krevní tlak měřený v ordinaci po šesti měsících (primární sledovaný ukazatel) byl ve skupině po denervaci snížen o 32/12 mm Hg (SD 23/11, při bazálních hodnotách 178/96 mm Hg; $p < 0,0001$), zatímco ve skupině kontrolní ke změně nedošlo – TK klesl pouze o 1/0 mm Hg (SD 23/11, při bazálních hodnotách 178/97 mm Hg; $p = 0,8$). Rozdíl mezi oběma skupinami (denervovaná vs. kontrolní) po šesti měsících léčby byl 33/11 mm Hg ($p < 0,0001$) v hodnotách systolického, resp. diastolického TK. Obdobný trend změn byl zaznamenán i u hodnot TK měřených v domácích podmínkách a 24hodinovým monitoringem. Po šesti měsících od zahájení bylo možno prokázat při detailnější analýze tlakových změn rozdíly ve prospěch intervenční skupiny u 41 ze 49 (84 %) pacientů po denervaci oproti 18 z 51 (35 %) pacientů ve skupině kontrolní (definováno jako pokles

systolického TK o ≥ 10 mm Hg; $p < 0,0001$). Nebyly pozorovány žádné závažné komplikace vázané na invazivní výkon či na užití přístroje (výjimečně: vývoj pseudoaneurysmatu renální tepny, pokles krevního tlaku řešený snížením medikace, močová infekce, parestzie, lumbalgie). U 13 % pacientů došlo k vývoji intraprocedurální bradykardie vyžadující podání atropinu. Renální funkce se v žádné z obou skupin významně nezměnily. Složený sledovaný ukazatel kardiovaskulárních příhod na konci sledovaného období se vyskytl vzácně a rovnoměrně v obou skupinách. Studie potvrdila předchozí pozorování, že katetrizační sympatickou denervaci lze dosáhnout významného poklesu TK u pacientů s esenciální hypertenzí nedostatečně kontrolovanou medikamentózní léčbou. Tento výkon není provázen závažnějšími krátkodobými ani dlouhodobými komplikacemi a nemá dopad na renální funkce. Při denervaci se uplatňuje nepochybně radiofrekvenční efekt ablace postihující jak aferentní, tak eferentní renální sympatické vzruchy. Metoda představuje alternativní přístup k tradiční medikamentózní léčbě závažné arteriální hypertenze.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Příčiny selhávání standardní léčebné antihypertenzní strategie jsou nepochybně multifaktoriální a lze je spatřovat nejen v tom, že patofyziologie AH je refrakterní vůči dostupným farmakologickým intervencím, avšak také v nízké aktivitě lékařů či v antipatii pacientů vůči celoživotnímu užívání mnoha léků nutných k léčbě obvykle asymptomatického onemocnění. Za jeden z významných mechanismů udržujících AH se považuje zvýšená aktivace sympatické inervace. Symplicity HTN-2 si zaslouhuje pozornost proto, že je první randomizovanou a kontrolovanou studií zaměřenou na renální sympatickou denervaci u AH refrakterní na léčbu za použití nové katetrizační metody. Renální sympatická denervace vedla u celé skupiny po šesti měsících ke znatelnému poklesu TK měřenému v ordinaci v průměru o 32/12 mm Hg, stejně tak jako u TK měřeného v domácích podmínkách (o 20/12 mm Hg) a u TK měřeného 24hodinovým monitoringem (o 11/7 mm Hg). U kontrolní skupiny zůstal TK ve stejném období prakticky beze změny. Pozitivním nálezem je jistě skutečnost, že k poklesu systolického TK v intervenční skupině nedošlo pouze u pěti pacientů (10 %), méně příznivým zjištěním je skutečnost, že požadovaného poklesu systolického TK (< 140 mm Hg) nebylo po denervaci dosaženo u celých 39 % pacientů. Ukazuje se, že ani sympatická denervace nepředstavuje léčebnou alternativu dostatečně účinnou a vhodnou pro všechny pacienty se závažnou AH. Na podkladě dostupných údajů ve studii Symplicity HTN-2 nebylo možno stanovit faktory predikce pro odhad účinku denervace na pokles TK mezi pacienty zařazenými do studie. Je nepochybné, že spektrum pacientů vstupujících do studie bylo velmi široké, a to jak z hlediska věku, délky trvání AH či závažnosti orgánového poškození. Za určitý nedostatek studie lze považovat to, že nebyly cíleně a podrobně odlišeny případy esenciální AH od sekundární AH, které se mohou v některých patogenetických ohledech lišit, a nelze vyloučit ani odlišnost dopadů sympatektomie na úpravu TK. Uspořádání studie však neumožnilo odpovědět na otázku, zda po renální denervaci provedené tímto způsobem dochází k obnově aferentní či eferentní sympatické inervace a zda je účinek sympatektomie dlouhodobý a trvalý. Některá klinická pozorování svědčí ve prospěch dlouhodobého účinku denervace, přesvědčivý průkaz však může přinést pouze dlouhodobě koncipovaná studie. Jistě lze také spekulovat o tom, zda je zvolená metoda denervace optimální, či zda by renální sympatická denervace nebylo možno docílit

vhodnějšími alternativními přístupy, například ultrazvukem, mikrovlnami, laserem, kryoterapií či pomocí robotické chirurgie (Doumas, 2010). Celkově však studie Symplicity HTN-2 splnila cíl, který si autoři předsevzali – potvrdila, že renální sympatickou denervaci katetrizační cestou lze u mnoha pacientů s refrakterní AH docílit významného snížení TK, aniž by byl zákrok provázen závažnějším zdravotním rizikem.

Literatura

- Doumas M, Douma S. Renal sympathetic denervation: the jury is still out. *Lancet* 2010;376:1878–1880.
- Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation* 1951;4:173–183.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–215.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.

KASUISTIKA

První použití bortezomibu při léčbě rezistentní akutní rejekce zprostředkované protilátkami

MUDr. Vladimír Hanzal, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., Mgr. Eva Slimáčková

Klinika nefrologie TC IKEM, Imunogenetická laboratoř IKEM

V této kasuistice popisujeme případ úspěšně léčené protilátkami zprostředkované rejekce, jež se vyvinula u senzibilizované nemocné po třetí transplantaci kadaverózní ledviny, která měla v minulosti opakovaně pozitivní cross-match. Jde o 51letou nemocnou v chronickém renálním selhání na podkladě chronické glomerulonefritidy. První štěp byl funkční 2,5 roku; příčinou selhání byla chronická rejekce, podobná situace byla i při druhé transplantaci, kdy byl štěp funkční jenom tři roky, příčinou selhání byla opět chronická rejekce. Od roku 2003 byla nemocná znovu léčena hemodialýzou. Před uvažovanou třetí transplantací byla léčena interferonem pro hepatitidu C s efektem na replikaci viru. Nemocná měla následně panel reaktivní protilátky (PRA) 100 % a při výzvách k transplantacím měla vždy pozitivní cytotoxický cross-match. Podobně měla nemocná pozitivní dárcovsky specifické protilátky proti dvěma možným žijícím dárčům. S cílem umožnit transplantaci od zemřelého dárce byla v roce 2008 a 2009 provedena desenzibilizační léčba. K ní byl použit rituximab, plazmaferézy a intravenózní imunoglobuliny. PRA po této léčbě klesly pouze nesignifikantně a přechodně, v tomto období měla nemocná jednu výzvu k transplantaci a aktuální cytotoxický cross-match byl pozitivní. S cílem umožnit transplantaci jsme sérum nemocné odeslali k vyšetření do imunogenetické laboratoře v Leidenu s cílem určit možné antigeny, proti nimž nebude tvořit protilátky. Bohužel, nemocná tvořila protilátky proti většině antigenů vyskytujících se v Evropě, a proto její zařazení do mezinárodní výměny nemělo smysl.

Další nabídku transplantace měla nemocná 10. 8. 2010 a před operací byl cytotoxický cross-match jen slabě pozitivní, později doplněné FACS T i B cross-match byly ale silně pozitivní a rovněž metodikou LUMINEX byly později prokázány dárcovsky specifické protilátky (DSA) proti antigenům HLA I. třídy A33 a A68. Ve skutečnosti tak šlo o transplantaci ledviny při přítomných DSA. Pro známé imunologické riziko byl zvolen alternativní imunosupresivní režim. Kromě standardní trojkombinace tacrolimus, mykofenolát mofetil a prednison byla nemocná léčena indukci s polyklonálním antithymocytárním globulinem (Thymoglobulin v kumulativní dávce 425 mg během 6 dní) a druhý pooperační den jsme podali monoklonální protilátku anti-CD20 (rituximab v dávce 500 mg). Navíc bezprostředně před transplantací jsme provedli výměnu plazmy a ve výměnách jsme pokračovali obden i po transplantaci během prvního týdne střídavě spolu s aplikací intravenózních imunoglobulinů (po 0,2 g/kg). Samotný operační výkon byl komplikovaný z důvodu anatomie – štěp měl čtyři

tepny, které byly implantovány kaskádovitě do sebe, a komplikací byly také mnohočetné vaskularizované srůsty operačního pole po předchozí grafektomii. Několik hodin po transplantaci byla nemocná revidována pro krvácení, v dutině břišní byly ponechány roušky, které byly následující den odstraněny. Po transplantaci nedošlo k rozvoji diurézy a funkce štěpu, pacientka byla nadále dialyzována. Dle sonografie byl štěp dobře prokrvený. Pro afunkci štěpu jsme osmý den provedli biopsii štěpu, která prokázala akutní tubulární nekrózu, C4d barvení (prokazující protilátkami zprostředkovanou rejekci) bylo negativní. Nicméně jak cytotoxický, tak FACS T i B cross-match byly pozitivní. Monitorovali jsme přítomnost dárcovsky specifických protilátek metodou LUMINEX a po transplantaci došlo k jejich signifikantnímu vzestupu. Proto jsme úvodní terapii prodloužili, takže celkem bylo provedeno šest plazmaferéz a podáno devět dávek intravenózních imunoglobulinů. Pro přetrvávající afunkci štěpu byla 16. den provedena rebiopsie, opět s nálezem akutní tubulární nekrózy, C4d negativní. Od 21. dne došlo k rozvoji diurézy a postupně i k rozvoji funkce štěpu až na hodnotu sérového kreatininu 200 $\mu\text{mol/l}$. Protože byl cytotoxický cross-match nadále pozitivní, rozhodli jsme se nemocné podat inhibitor proteasomů, bortezomib. Během 10 dní jsme podali celkem čtyři dávky bortezomibu. Další biopsii štěpu jsme provedli 31. den po transplantaci, sérová koncentrace kreatininu se v té době pohybovala okolo 200 $\mu\text{mol/l}$. V biopsii byl tentokrát nález hraničních změn a mírné glomerulitidy, C4d bylo opět negativní a opět byla přítomna akutní tubulární nekróza. Cytotoxický cross-match a FACS T a B cross-match byly pozitivní. Proto jsme provedli ještě jednu plazmaferézu a podali jedenkrát další dávku intravenózních imunoglobulinů (0,5 g/kg). Nemocnou jsme propustili 34. den po transplantaci ledviny s funkčním štěpem a hodnotou kreatininu 230 $\mu\text{mol/l}$. Vzhledem k velmi silné imunosupresi jsme standardní profylaxi cytomegalovirové nemoci řešili valganciclovirem po dobu šesti měsíců. Po dalším mírném zhoršení funkce štěpu jsme imunosupresi změnili na kombinaci tacrolimus se sirolimem. Od třetího měsíce po transplantaci došlo k poklesu dárcovsky specifických protilátek a cytotoxický a FACS T i B cross-match byly negativní. V protokolární biopsii provedené 90. den po transplantaci nebyla akutní rejekce přítomna, byly ale přítomny známky transplantační glomerulopatie. V šestém měsíci po transplantaci je štěp dysfunkční s hodnotou kreatininu v rozmezí 200–280 $\mu\text{mol/l}$. Hlavním klinickým problémem nemocné byla dlouhodobá hyperhydratace, která byla zvládnuta kombinovanou diuretickou terapií. Nemocná neměla během prvních šesti měsíců

infekční komplikaci s výjimkou klinicky němé infekce močových cest rezistentním kmenem *Klebsiella pneumoniae*, která byla zvládnuta týdenní léčbou carbapenemovým antibiotikem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Protilátkami zprostředkovaná rejekce představuje u nemocných po transplantaci ledviny zásadní problém. V současnosti je tato rejekce pozorována častěji u nemocných, kteří jsou dlouhodobě léčeni dialyzačními metodami a podstupují opakované transplantace, nebo u nemocných s vysokým množstvím protilátek proti panelu leukocytů. Diagnostika této rejekce byla možná až po roce 2000, kdy bylo možné detekovat protilátky navázané na endotel příjemce technikou stanovení fragmentu komplementu C4d. Akutní, protilátkami zprostředkovaná rejekce nastupuje nejčastěji kolem sedmého pooperačního dne a má různé podoby. Nejčastěji je přítomna pozitivita C4d složky komplementu v imunohistochemickém vyšetření vzorku biopsie, kdy v běžné optické mikroskopii dominuje obraz akutní tubulární nekrózy (ATN), může být ale přítomna i celulární složka rejekce. Kromě dysfunkce štěpu je nutné prokázat přítomné cirkulující protilátky proti HLA antigenům dárce, tzv. dárcovsky specifické protilátky. K tomu slouží různé metody, nejstarší a stále nejspolehlivější metodou je cytotoxický cross-match. O humorální aktivitě se ale můžeme přesvědčit i specifikací přítomných protilátek a vyjádřením jejich koncentrací, což lze učinit metodou LUMINEX. Pomocí metody průtokové cytometrie (FACS) lze vyšetřit protilátky v séru, které nutně nemusejí vázat komplement a jsou mířeny proti antigenům na dárcovských T (antigeny 1. třídy) nebo B (antigeny 2. třídy) lymfocytech. Tyto testy jsou tak daleko citlivější než standardní cytotoxický cross-match.

V minulosti bylo možné se s protilátkami zprostředkovanou rejekcí setkat za situace, kdy byly nedopatřením provedeny transplantace při pozitivitě cytotoxického cross-match a velmi rychle po operaci byl štěp odhojen tzv. hyperakutní rejekcí během několika hodin, nebo v případě omylem provedené AB0 inkompatibilní transplantace, kdy byl štěp odhojen akcelerovanou rejekcí během několika málo dní. Proto dosud platí základní veto v transplantologii: Transplantaci nelze provést, existuje-li humorální bariéra ještě před transplantací. V praxi existují pouze dvě situace – nemocný má přítomny ještě před transplantací protilátky proti antigenům krevních skupin nebo HLA antigenům dárce.

V případě naší nemocné jsme dlouho před třetí transplantací věděli, že jde o senzibilizovanou nemocnou s rizikem vzniku akutní rejekce zprostředkované protilátkami. Protože desenzibilizace byla prakticky neúspěšná a jen s přechodným trváním, kdy se pro nemocnou nepodařilo nalézt vhodného dárce, nepředpokládali jsme, že by kdy byla nemocná pozvána k transplantaci, tedy že by její archivní sérum mělo s dárci negativní, tzv. historický cross-match. K našemu překvapení se tak stalo. Navíc byl negativní i aktuální cytotoxický cross-match bezprostředně před transplantací. Vzhledem ke známému riziku jsme u nemocné chtěli použít osvědčené schéma: výměna plazmy před operací a po operaci výměny plazmy spolu s následným podáním nízkých

dávek intravenózních imunoglobulinů při týdenní indukci s anti-thymocytárním globulinem. Již druhý den po transplantaci jsme ale zjistili, že ve skutečnosti měla nemocná silně pozitivní FACS T i B cross-match, který prokázal přítomné protilátky proti HLA antigenům 1. a 2. třídy, s tím, že proti antigenům 1. třídy byla přítomna vysoká koncentrace protilátek ještě před transplantací.

Co je příčinou opakovaně negativního cytotoxického cross-match před transplantací, nevíme, ale je jisté, že jsme ve skutečnosti provedli transplantaci při pozitivitě DSA – dárcovsky specifických protilátek (proti antigenům HLA A33 a A68). Proto jsme do léčby navíc přidali monoklonální protilátku anti-CD20 s cílem zastavit budoucí tvorbu protilátek. Cytotoxický cross-match byl ale pozitivní až do třetího týdne po transplantaci. Proto byla prakticky do té doby prováděna výměna plazmy, respektive plazmaferéza, a byly podávány intravenózní imunoglobuliny. Za této situace a s vědomím, že dle biopsie se stále jedná o životaschopný štěp bez rejekce, jsme se rozhodli na základě literárních znalostí pro podání bortezomibu, inhibitoru proteasomů, s cílem likvidovat z periferní krve plazmatické buňky odpovědné za tvorbu protilátek. Tuto léčbu nemocná překvapivě zvládla velmi dobře a jediným, klinicky významným problémem byla i v literatuře popisovaná hyperhydratace. Cytotoxický cross-match byl negativní až od třetího měsíce po transplantaci.

Bortezomib je inhibitor proteasomů, který je registrován k léčbě mnohočetného myelomu. Jeho první použití v transplantační oblasti bylo uveřejněno v roce 2009. Trivedi s Terasakim použili bortezomib u indických pacientů, kteří neměli prostředky na pořízení imunosuprese. Transplantované ledviny byly funkční i bez imunosupresiv, nicméně absence biopsií a abnormální renální funkce vylučuje generalizaci tohoto pilotního pozorování. Druhá recentní zkušenost s bortezomibem byla publikována v roce 2008. Bortezomib byl s úspěchem použit pro léčbu refrakterních rejekcí. Pozitivní zkušenosti vyústily ve změnu schématu s tím, že Everly a spol. se rozhodli použít modifikovaný protokol bortezomib-plazmaferézy-rituximab jako léčbu první linie i pro případy akutní, protilátkami zprostředkované rejekce s cílem zamezit chronickým změnám. Léčba bortezomibem je rovněž ekonomicky náročná a je spojena s celou řadou nežádoucích účinků, z nichž nejčastější se zdají být neurotoxicita a po transplantaci ledviny pak hyperhydratace.

Dlouhodobé výsledky této léčby nejsou zatím známy, ale naše pozitivní zkušenost vedla i v našem centru v současnosti k častějšímu používání tohoto preparátu. I když na zhodnocení našich zkušeností je zatím brzy, popis případu první pacientky zprostředkováváme čtenářům Postgraduální nefrologie.

Použitá literatura

- Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754.
- Lemy A, Tougouz M, Abramowicz D. Bortezomib: a new player in pre- and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3480–3489.
- Rostaing L, Guillebeau-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: an update. *Transplantation* 2009;87:1261.
- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242–251.
- Trivii HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009;87:1555.