

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IX Číslo 2

Duben 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 Vítok, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

ČLÉN SKUPINY  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 nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

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

- *Dietoterapie v konzervativní léčbě chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů* 18

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Tekutina je lék jako každý jiný – dobrý sluha i zlý pán!* 20
- *Angiopoetinu podobný protein 4 může být dlouho hledaným faktorem vyvolávajícím proteinurii u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů* 22
- *Nové poznatky o genetickém původu membranózní glomerulonefritidy* 23
- *Nová možnost léčby nemocných se SLE: belimumab* 24
- *Je blokáda systému RAAS přínosem i v predialýze (stadium CKD 4–5)?* 26
- *Radiační zátěž u hemodialyzovaných nemocných* 27
- *Přirozený vývoj chronických změn transplantovaných ledvin* 28

KASUISTIKY

- *Kalcifylaxe* 29
- *ANCA-asociovaná vaskulitida s torpidním průběhem* 30



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Dietoterapie v konzervativní léčbě chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Souhrn

V posledních desetiletích se významně zvýšil počet nemocných ve vysokých věkových kategoriích se selháním funkce ledvin. Jejich biologický věk s dalšími orgánovými komplikacemi neumožňuje transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou léčbu v dialyzačním programu. V posledních letech se objevily studie o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě seniorů podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin. I když dosud chybějí větší randomizované prospektivní studie, i dle našich zkušeností ze studie CEKAD lze úspěšně konzervativně postupovat u stabilizovaných nemocných až do hodnot glomerulární filtrace 0,1–0,2 ml/s.

Nárůst počtu seniorů se selháním ledvin

Věk populace se celosvětově zvyšuje. Předpokládá se, že v letech 2010–2050 budou lidé ve věku 65 let a starší tvořit 7,7–16,2 % světové populace, a v tzv. rozvinutých zemích to bude dokonce 15,9–26,1 %. Významný vzestup se očekává především v populaci 80letých a starších, a to o 1,6–4,4 % celosvětově, či dokonce o 4,3–9,4 % v rozvinutých zemích. I když bude tato generace heterogenní, řada seniorů bude trpět podobnými onemocněními ovlivňujícími metabolický stav organismu, a tudíž vyžadujícími speciální péči (Darmon et al., 2010).

V současné době v rozvinutých zemích světa více než polovina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu přesahuje věk 65 let a rychle přibývá pacientů ve věkové kategorii staří, tj. nad 75 let. Přes rozvoj dialyzačních technologií a transplantačního programu proto přibývá nemocných, u nichž biologický věk s dalším orgánovým poškozením neumožňuje úspěšnou transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou léčbu v dialyzačním programu. Při četných orgánových komorbiditách a při použití současných technologií dialyzační léčby je jejich prognóza špatná. Vážné i kompartment sociálních služeb a celková kvalita života klesá (Fouque et al., 2006).

Alternativa konzervativní léčby chronické renální insuficience dietoterapií

V posledních pěti letech se objevily studie publikované v renomovaných časopisech o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě nemocných s CKD starších než 80 let s podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin (Brunori et al., 2007; Misra et al., 2008; Brunori et al., 2008). Cílem prospektivních randomizovaných studií bylo porovnat výsledky přežívání nemocných a jejich životního komfortu při hemodialyzační léčbě započaté ve vysokém věku či dlouhodobém dietním režimu při nízké hodnotě glomerulární filtrace (měřené standardním výpočtem MDRD s více proměnnými a korigovanou clearance kreatininu se sledovaným sběrem moči) kolem 10 ml/min (0,17 ml/s/1,73 m²). Výsledky přežívání seniorů se statisticky signifikantně nelišily a příčiny úmrtí byly převážně kardiovaskulární. Při dotazníkovém hodnocení (Subjective Global Assessment Scoring Sheet) byla prokázána dobrá metabolická kompenzace, complian-

ce a adherence k dietě i lepší psychická tolerance méně náročné metody dietoterapie. U všech nemocných byla nutná asistence nutriční terapeutky a úprava až individualizace dietního programu s ohledem na dentici, digesti a apetenci seniorů. To vše bylo řešeno ambulantně. V neposlední řadě byla výhodná i ekonomická kalkulace, která z hlediska pojišťovny prokazovala i při doplňkové nutriční substituci včetně ketoanalog esenciálních aminokyselin kolem 10–15 % nákladů pravidelné dlouhodobé dialyzační léčby v cyklu třikrát týdně.

Z hlediska patofyziologického je třeba vzít v úvahu skutečnost, že ve stáří fyziologicky klesá hodnota glomerulární filtrace, která u seniorů vysokých věkových kategorií dosahuje asi poloviční úrovně glomerulární filtrace ve věku 20–30 let (Schück, 1984). Uvedená hodnota 10 ml/min (0,17 ml/s) je pro seniora ve věku kolem 80 let v průměru až dvakrát vyšší ve srovnání s touto hodnotou u pacienta dvacetiletého. Navíc, procesy snížení renální funkce probíhají ve vysokém věku většinou pozvolně a také potřeba denní fyzické aktivity klesá. Snížená hodnota glomerulární filtrace proto musí být jednoznačně vztažena k věku pacientů. K podpoře alternativy konzervativní léčby chronické renální insuficience přispívají i současné studie deklarující, že pozdější zahájení dialýzy u seniorů může prodloužit období kompenzace při konzervativní léčbě v predialýze a celkově prodloužit dobu aktivního života těchto nemocných (Bellizzi et al., 2007). Současně často užívané výpočtové hodnocení glomerulární filtrace pomocí MDRD je u seniorů zatíženo značnou chybou, danou sníženou sérovou koncentrací kreatininu při úbytku svalové hmoty (Nesins et al., 2008). Jsou také přítomny další změny elektrolytového a vodního metabolismu, které jsou charakteristické pro vyšší seniorský věk.

Je možné zahájit dialýzu u seniorů po předchozí dietoterapii a na jaké úrovni glomerulární filtrace?

Podle NKF-KDOQI by pravidelné dialyzační léčení mělo být zahájeno, jakmile glomerulární filtrace klesne pod 10,5 ml/min, což odpovídá hodnotě týdenního KtV/urea < 2. Tyto hodnoty mohou být i nižší za podmínky, že nemocní mají stabilizovanou tělesnou hmotnost bez známek otoků z retence tekutin, nejsou u nich přítomny známky dusíkového katabolismu ani uremického syndromu.

Evropská guidelines doporučují zahájení dialyzační léčby již při poklesu GF pod 15 ml/min nebo tehdy, jsou-li přítomny známky uremické symptomatologie, retence tekutin, dekompenzované hypertenze či progresu malnutrice. V každém případě musí být dialýza zahájena nejpozději, když se hodnota GF blíží 6 ml/min (tj. 0,1 ml/s).

Jasný důkaz daný výsledky randomizovaných kontrolovaných studií však chybí. Propagátoři časného zahájení dialyzační léčby uvádějí jako jednu z výhod zlepšení stavu výživy, a tím pokles výskytu malnutrice, hospitalizační doby a mortality. Je však nepochybné, že správně vedená konzervativní léčba včetně dietoterapie u stabilizovaných nemocných k malnutrici v žádném případě nevede a vyšší příjem proteinů v dietě dialyzovaných

(a tím možnost anabolismu) je současně snižován dialyzačními ztrátami aminokyselin a prozánětlivým účinkem dialyzační membrány. Tím argumentují oponenti časné dialýzy, a navíc poukazují na prodloužení doby lepší kvality života v predialýze až o několik let.

Je totiž nepochybné, že zlepšení stavu těchto nemocných po zahájení dialyzačního léčení je dáno i vysokou reziduální renální funkcí, která by velmi často sama o sobě ještě postačovala k pokrytí metabolických a exkrečně-eliminačních potřeb organismu. Tento fenomén je patrný zvláště u starších jedinců a seniorů, kde v i několikaletém časovém horizontu mohou být výsledky konzervativní léčby a dialýzy srovnatelné (Stel et al., 2009).

Touto otázkou se zabývala i studie Aparicia a spol. (2000), který v souboru dlouhodobě nutričně intervenovaných nemocných vyššího věku sledoval jejich další životní prognózu a další komplikace při dialyzační léčbě. Prokázal, podobně jako v následné studii Chauveau a spol. (2003), že správně vedená dietoterapie stabilizuje metabolický stav nemocných a nevede k malnutrici. Nebyl prokázán ani úbytek svalové hmoty při dvouletém sledování pomocí DEXA. Není pochyb o tom, že správně indikovaná a správně vedená konzervativní léčba s dietoterapií může u seniorů i dlouhodobě předcházet event. dialyzační léčbě, a proto by měla být dle autorů (ale i našich dlouholetých zkušeností) vždy při dobré compliance užita jako první alternativa léčebného postupu. Navíc může významně pozitivně ovlivnit i reziduální renální funkci, jak prokázala studie Jianga a spol. (2009) u nemocných s peritoneální dialýzou.

Účinky dietní léčby, ovlivnění proteinurie

Je zřejmé, že příznivý účinek adekvátní redukce příjmu proteinů se i ve stáří odehrává ve více rovinách. První je vliv na progresi renální insuficience (Klahr, Harris, 1989), kdy významně závisí na základní diagnóze, již je nejčastěji nefroskleróza či diabetická nefropatie. Teorii ovlivnění hyperfiltrace u seniorů v tomto stadiu nelze vždy akceptovat, neboť řada nefronů bude již významně skleroticky změněna. Naproti tomu jsou známy studie, kdy podávání nízkobílkovinné diety ovlivnilo proteinurii, a to tím významněji, čím se snížilo zastoupení tukové tkáně v těle (Wang et al., 2008). Sami jsme prokázali, že úbytek viscerálního tuku u nemocných ve stadiu CKD 4 vedl ke snížení rizikového asymetrického dimethylargininu a intracelulárních mastných kyselin spojených s významným snížením proteinurie (Teplan et al., 2008 a 2009). Snížený příjem proteinů může ovlivnit proteinurii hemodynamickým účinkem (zmenšení vasodilatace vas afferens), ovlivněním endoteliální dysfunkce či metabolicko-transportním účinkem v proximálním renálním tubulu. Z aminokyselin byla největší „hyperfiltrační aktivita“ prokázána u fenylalaninu a tyrosinu, významně se uplatňovala u tryptofanu, threoninu, methioninu, lysinu a histidinu, zatímco rozvětvené aminokyseliny leucin, isoleucin, valin se uplatňovaly minimálně. Tento náález má značný význam při sestavování suplementačních směsí aminokyselin k nízkobílkovinným dietám. Předpokládá se, že na mechanismu hyperfiltrace se významně uplatňuje glukagon (Mitch, 2005).

Metabolické studie opakovaně ukazují, že pro dlouhodobou dietní léčbu nemocných v chronické renální insuficienci je nutno zajistit denní příjem bílkovin minimálně kolem 0,6 g/kg/den s vysokým zastoupením bílkovin s vysokou biologickou hodnotou (Toigo et al., 2000). Pojem biologická hodnota bílkovin vyjadřuje podíl, v jakém je použitá bílkovina využita pro syntézu tkáňových proteinů. Biologická hodnota je tedy úměrná poměru esenciálních a neesenciálních aminokyselin. Zároveň musejí být přítomny

všechny nezbytné esenciální bílkoviny a koncentrace každé esenciální aminokyseliny musejí odpovídat její minimální denní potřebě. Minimální denní potřeba esenciálních aminokyselin byla stanovena pro zdravé osoby a z tohoto schématu vycházejí suplementační přípravky esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog (přípravek Ketosteril).

Velikost dávky ketoanalogu a esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Pro neselektivní nízkobílkovinnou dietu obsahující 0,6 g bílkovin/kg/den se udává dávka 0,1–0,2 g aminokyselin/kg/den. Minimální dávka nezbytná k udržení dusíkové rovnováhy při naší dietě činila 4,8 g/den (přípravek Ketosteril).

Naše zkušenosti v dietoterapii u seniorů (reanalýza studie CEKAD)

V našich předchozích studiích s více než 3 000 nemocných bylo prokázáno, že starší nemocní mohou velmi dobře tolerovat nízkobílkovinnou dietu (NBD) doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA), která pomáhá dlouhodobě stabilizovat metabolický stav nemocných. Navíc, při většinou dobré compliance je riziko skryté malnutrice nízké (Teplan, 2005).

V prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii CEKAD (Central European Keto Amino Acid Diet) bylo sledováno po dobu tří let celkem 300 nemocných ve stadiu CKD 3–4, diabetiků a nediatetiků, z čehož 100 nemocných bylo z ČR. Průměrný věk souboru činil 62 ± 6 roků.

Cílem zhodnocení byla reanalýza dat s ohledem na věkové složení. Soubor byl rozdělen na skupinu I (nemocní ≥ 65 let) a skupinu II, kontrolní (nemocní < 65 let). Obě skupiny měly srovnatelnou vstupní úroveň GF 0,57–0,71 ($\pm 0,32$) ml/s. Při třiletém sledování jsme u skupiny I prokázali signifikantně vyšší pokles proteinurie a snížení TK ve srovnání s kontrolní skupinou II ($p < 0,025$). Bylo zachyceno i zpomalení progresu GF měřené C_{kr} a úprava parametrů sacharidového a lipidového metabolismu ($p < 0,05$). Compliance nemocných byla dobrá a adherence k dietě přesahovala 80 % ($p < 0,02$).

U sledovaných seniorů bylo při standardní nutriční kontrole dlouhodobé podávání nízkobílkovinné diety s ketoanalogy bezpečné a účinné, představující tak alternativní léčebný postup u nemocných vyšších věkových kategorií se špatnou perspektivou na dialyzační léčbě (Teplan et al., 2011).

Literatura

- Aparicio M, Chauveau P, De Précigout V, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by supplemented very low-protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000;12:708–711.
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low-protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:245–251.
- Brunori G. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: A prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
- Brunori G. How manage elderly patients with chronic renal failure: conservative management versus dialysis. *Blood Purif* 2008;26:36–40.
- Darmon P, Kaiser JM, Bauer JM, et al. Restrictive diet in the elderly: Never say never again. *Clin Nutr* 2010;29:170–174.
- Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD 001892.
- Chauveau P, Vendrely B, Haggan WE, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet. Two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003;13:282–287.
- Jiang N, Quian J, Sun W, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with low-protein diet supplemented with ketoacids: A prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:2551–2558.
- Klahr S, Harris K. Adaptation of remnant nephrons. In: Giovannetti S (ed). *Nutritional treatment of chronic renal failure*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989, s. 21–28.
- Misra M, Nolph K. Efficacy and safety of very-low-protein diet in the elderly: What are the options? *Am J Kidney Dis* 2008;51:530–531.

Mitch WE. Beneficial response to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;(Suppl 94):133–135.

Nesins M, Bright M. Cockcroft–Gault formula for diagnosis moderate kidney failure. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:774–776.

Schück O. Examination of kidney function. Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1984, s. 218–227.

Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3175–3182.

Teplan V, Schück O, Racek J, et al. Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of low-protein diet supplemented with keto-amino acids: A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:478–485.

Teplan V. Effect of keto acids on asymmetric dimethylarginine, muscle, and fat tissue in chronic kidney disease and after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2009;19:27–29.

Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. *Am J Nephrol* 2005;25(Suppl 1):8–10.

Teplan V, Schück O, Malý J, et al. Konzervativní léčení chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů. *Diabet Metab Endokrin Výž* 2011;14:37–43.

Toigo G, Aparicio M, Attman PO, et al. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 1). *Clin Nutr* 2000;19:197–207.

Toigo G, Aparicio M, Attman PO, et al. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 2). *Clin Nutr* 2000;19:281–291.

Wang Y, Chen X, Song Y, et al. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:19–33.

Zakar G. Metabolic effects of branched-chain amino acids and keto acids: Mechanisms independent of protein intake? *J Ren Nutr* 2009;(Suppl 1):25–26.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Tekutina je lék jako každý jiný – dobrý sluha i zlý pán!

Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD; for the National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, v tisku.

Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011, v tisku

Recentní pokroky ve výzkumu akutního poškození ledvin (AKI) přinesly především sjednocení nové definice a klasifikace (AKIN), poznatek, že i relativně malé změny sérové koncentrace kreatininu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou, a objev nových biomarkerů k časně detekci AKI (Bagshaw, Wald, 2011). Žádný z těchto pokroků však nepřinesl změnu v léčbě pacientů s již vyvinutým AKI. Jednou z hojně diskutovaných oblastí současné intenzivní péče, které se vlastní léčby bezprostředně týkají, je strategie tekutinového managementu těchto pacientů. Tekutinová terapie kriticky nemocných s AKI, které je obvykle součástí syndromu multiorganové dysfunkce, je komplexní proces, zahrnující základní otázky typu „kolik“, „čeho“, „kdy“. Dva přední časopisy nyní uveřejnily výsledky klinických studií, které z pohledu praktické medicíny pomáhají definovat koridor bezpečnosti tekutinové léčby pro kriticky nemocné s AKI. Vzhledem k jednotnému tématu budou obě práce komentovány společně.

Nedávné observační studie demonstrovaly silnou a nezávislou asociaci mezi pozitivní kumulativní bilancí tekutin a mortalitou u pacientů s AKI (Payen et al., 2008; Bouchard et al., 2009; shrnutí Prowle et al., 2010). Klíčová otázka, tj. zda je tekutinové přetížení „pouhým“ ukazatelem závažnosti akutního onemocnění či AKI, nebo skutečným kauzálním „mediátorem“ nepříznivého klinického výsledku, zůstává otevřená. V současnosti bohužel neexistuje žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by vyhodnotila důsledky dvou odlišných protokolů tekutinového managementu v terapii AKI. V roce 2006 uveřejnil *New England Journal of Medicine* dosud největší prospektivní, multicentrickou studii FACCT (Fluid and Catheter Treatment Trial, 1 000 pacientů) srovnávající liberální a restriktivní strategii tekutinové terapie u pacientů s ARDS (syndrom dechové tísně dospělých) (Wiedemann et al., 2006). Liberální tekutinová politika odpovídala tehdejší klinické praxi, zatímco nemocní léčení v restriktivní větvi nedostávali po dosažení úvodní hemodynamické stabilizace žádné udržovací infuze, a naopak častěji vyžadovali diuretickou léčbu k dosažení negativní či neutrální tekutinové bilance. Po sedmi dnech studie byla kumulativní tekut-

tinová bilance +7 litrů v liberální a +136 ml v restriktivní rameni studie. Tento rozdíl sice nevyústil v rozdílnou mortalitu mezi oběma skupinami, nicméně pacienti v restriktivní tekutinové režimu vyžadovali kratší pobyt na umělé plicní ventilaci a měli trend k nižší potřebě náhrady funkce ledvin ($p = 0,06$). Autoři komentovaného článku využili výhod této randomizované studie (tekutinová a diuretická léčba byla primárně určena randomizací) a analyzovali vztah mezi bilancí tekutin, diuretiky a klinickým výsledkem u té části studované populace, u níž se vyvinula AKI (dle kritérií AKIN) do dvou dnů od zařazení do studie (306 pacientů, 169 v restriktivní a 137 v liberální skupině). Primárním sledovaným ukazatelem byla 60denní mortalita. Tekutinová bilance byla kalkulována jako rozdíl mezi denním příjmem a výdejem tekutin a byla sledována ode dne rozvoje AKI do sedmého dne studie. Současně byla registrována průměrná denní dávka furosemidu. Data byla vyhodnocena logistickými regresními modely a analýzou senzitivity. Skupiny (restriktivní vs. liberální) se nelišily v základních vstupních ukazatelích s výjimkou nižší hodnoty albuminu a více pozitivní tekutinové bilance v období 24 hodin před randomizací u pacientů v liberální skupině. U většiny nemocných došlo k rozvoji AKI I. stupně. Průměrná kumulativní bilance ve sledovaném období byla 3,7 l v restriktivní a 10,2 l v liberální skupině. Kumulativní dávka furosemidu byla 562 mg v restriktivní a 159 mg v liberální skupině. Hlavním výsledkem studie bylo, že pozitivní tekutinová bilance byla u pacientů s AKI významně a silně asociována s mortalitou (včetně adjustované OR 1,61/l/den, 95% interval spolehlivosti [IS] 1,32–1,96; $p < 0,001$). Vyšší dávky furosemidu měly příznivý vliv na mortalitu, tento efekt však vymizel po adjustaci na tekutinovou bilanci. Autoři nedetekovali žádný práh pro dávku furosemidu, který by znamenal zvýšené riziko úmrtí.

Ve druhé komentované studii testovali autoři hypotézu, že u pacientů s těžkou sepsí bude tekutinová resuscitace pouze krystaloidními roztoky spojena s nižším výskytem AKI ve srovnání s režimy, které zahrnují syntetické koloidy (roztoky hydroxyethylškrobu [HES] a želatiny). Studovanou populaci tvořilo 346 pacientů s těžkou sepsí, léčených v jednom univerzitním centru. Tito pacienti byli prospektivně sledováni ve třech obdobích, která se lišila politikou tekutinové resuscitace. V první fázi studie (leden 2005 až červen 2005) byla hypovolémie léčena dominantně kombinací 6% HES 130/0,4 a krystaloidů (skupina HES), ve druhé fázi studie (leden 2006 až červen 2006) dostávali pacienti kromě krystaloidů i 4% roztoky želatiny (skupina želatina) a ve třetí fázi (září 2008 až červen 2009) byli pacienti objemově resuscitováni pouze roztokem krystaloidu (skupina krystaloid). Pacienti byli ve všech třech obdobích léčení dle obecných doporučení pro léčbu těžké sepsy. Hemodynamická data a údaje o tekutinové bilanci byly sledovány

po dobu 14 dnů od přijetí. Primárním sledovaným ukazatelem byl rozvoj AKI (definován dle kritérií RIFLE): 118 nemocných bylo sledováno v rameni HES, 87 v rameni želatiny a 141 dostávalo pouze krystaloidy. Vstupní demografická data se mezi skupinami nelišila, podobně ani kreatinin a tíže akutního onemocnění. Medián kumulativní dávky HES byl 46 ml/kg a želatiny 43 ml/kg. Celkový medián všech podaných tekutin byl 649 ml/kg ve skupině HES, 525 ml/kg ve skupině želatiny a 355 ml/kg ve skupině krystaloid. Celkové množství tekutin podaných ve skupině HES bylo statisticky vyšší než v ostatních dvou skupinách. Průměrný denní příjem tekutin a tekutinová bilance byly vyšší ve skupině krystaloid v den nula a jedna. AKI se vyvinulo u 70 % pacientů resuscitovaných roztoky HES (adjustované $p = 0,002$) a u 68 % pacientů léčených roztoky želatiny (adjustované $p = 0,025$) ve srovnání se 47 % pacientů dostávajících pouze roztoky krystaloidů. V porovnání s pacienty léčenými pouze krystaloidními roztoky (20 %) byla potřeba náhrady funkce ledvin vyšší ve skupině HES (34 %, adjustované $p = 0,86$) i ve skupině želatiny (34 %, adjustované $p = 0,162$). Nemocniční i JIP mortalita byla ve všech skupinách srovnatelná (HES: 35 % a 43 %; želatina: 26 % a 31 %; krystaloidy: 30 % a 37 %). Autoři uzavírají, že tekutinová resuscitace pouze krystaloidy byla srovnatelně účinná, s výjimkou prvních dvou dní nevedla k nápadně větší pozitivní kumulativní tekutinové bilanci a byla spojena s nižší incidencí AKI.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Není pochyb o tom, že časná a na fyziologické cíle zaměřená tekutinová léčba je klíčovou součástí úvodní resuscitace hypovolemických pacientů. Tekutiny jsou však často předepisovány v podobě „udržovacích“ infuzí i po dosažení hemodynamické stabilizace, obvykle s cílem podpory renální perfuze a diurézy. Je však nutno připomenout, že neexistuje jediná randomizovaná studie, která by prokázala, že udržování pozitivní tekutinové bilance chrání ledviny, či dokonce zvrátí již rozvinuté AKI. Naopak přibývá důkazů, že perzistující tekutinové přetížení přispívá k morbiditě a mortalitě kriticky nemocných pacientů. První z komentovaných studií poskytuje cenný náhled do problematiky komplexních vztahů mezi tekutinovým managementem, bilancí tekutin a mortalitou. Výhodou této post hoc analýzy prospektivně sbíraných dat je skutečnost, že autoři vyhodnotili informace získané objektivní randomizací. Tím minimalizují vliv možných „confounding“ faktorů, které jsou u observačních studií běžné. Výsledek studie, tj. signifikantní asociace mezi pozitivní kumulativní bilancí post-AKI a 60denní mortalitou, byl zcela konzistentní ve všech testovaných podskupinách a po adjustaci na velké množství pečlivě zvolených potenciálních proměnných. Riziko smrti bylo přibližně 1,6krát vyšší na každý akumulovaný litr tekutin za den. Studie je tak pátou v řadě, která upozorňuje na vztah mezi tekutinovým přetížením a mortalitou (Bouchard et al., 2009; Goldstein et al., 2005; Sutherland et al., 2010; Payen et al., 2008) u pacientů s AKI. Společným omezením všech dosud provedených studií je skutečnost, že žádná z nich nedává jednoznačnou odpověď na otázku, zda je tekutinové přetížení pouhým (byť významným) biomarkerem závažnosti vyvolávajícího inzultu, či skutečným patogenetickým mediátorem onemocnění. Přestože všechny dosud provedené studie adjustovaly vztah tekutinového přetížení k mortalitě na závažnost, resp. tíži akutního stavu, nelze vyloučit, že existují další neznámé faktory, které nebyly v analýzách zohledněny. Na druhé straně ve dvou prospektivních randomizovaných studiích, provedených u chirurgických pacientů a u pacientů s ARDS, byl liberální přístup k tekutinové léčbě provázen zvýšeným výskytem

komplikací, a naopak restriktivní přístup byl ledvinami velmi dobře „tolerován“ (Brandstrup et al., 2003; Wiedemann et al., 2006). Tyto studie poskytují solidní základ k tvrzení, že akumulace tekutin zřejmě není pouhým doprovodným jevem závažného akutního onemocnění. I když přímé důkazy potvrzující negativní vliv tekutinového přetížení na osud nemocných či na funkci ledvin chybějí, existuje řada patofyziologicky plausibilních mechanismů. Renální důsledky pokračující pozitivní kumulativní tekutinové bilance, zejména u stavů se systémovou zánětlivou odpovědí (sepe), jsou následující: a) systémová žilní kongesce a rozvoj nitrobřišní hypertenze vedou k renálnímu žilnímu městnání s poklesem efektivního perfuzního tlaku; b) rozvoj renálního kompartment syndromu v důsledku intersticiálního otoku ledvin (nefrosarka). Ledviny jsou uloženy v renálním pouzdře, které má omezenou možnost adaptace na rychlé změny objemu ledvin (Herrler et al., 2010). Výsledkem obou mechanismů je pokles renální perfuze, glomerulární filtrace a další retence sodíku a vody. Samozřejmě nevíme s jistotou, zda dva různé přístupy (liberální vs. restriktivní) budou skutečně mít odlišný vliv na mortalitu kriticky nemocných, na progresi AKI či rychlost reparace renálních funkcí. Z klinické praxe však víme, jak významnou úlohu má například časná ultrafiltrace u nemocných s pokročilým kardiorenálním syndromem a rezistencí k diuretikům.

Dostupné, byť stále ne definitivní důkazy nám přesto určitý návod k filozofii tekutinové léčby poskytují:

- Tekutinové přetížení je důležitý klinický problém u řady kriticky nemocných s AKI.
- Perzistentní tekutinové přetížení může být spojeno s nepříznivým klinickým výsledkem či opožděným zotavením renálních funkcí.
- Tekutinová bilance je významný a potenciálně modifikovatelný ukazatel, který by měl být u kriticky nemocných denně sledován a vyhodnocován.
- Časný přechod k neutrální, či dokonce negativní tekutinové bilanci má klinickou relevanci.
- Kauzální vztah mezi tekutinovým přetížením a mortalitou vyžaduje konfirmaci.
- Zda aktivní odstranění vzniklého tekutinového přetížení zlepší klinický výsledek, není zatím doloženo (ani vyvráceno) a vyžaduje další studie.

Diskuse nad volbou roztoků používaných k oběhové resuscitaci kriticky nemocných je dlouhá jako sama existence intenzivní péče. Neurčité závěry metaanalýz (tj. všechny druhy tekutin jsou z pohledu mortality rovnocenné) mohou – možná mylně – vést k závěrům, že volba tekutiny je druhotné významnosti. Hlavním výstupem druhého komentovaného článku je, že přechod z jednoho typu roztoků určených k objemové náhradě (HES, želatina) na druhý (krystaloidní) byl provázen významně nižší incidencí AKI a potřeby náhrady funkce ledvin při nezměněných ostatních principech léčby kriticky nemocných s těžkou sepsí a při porovnatelné expozici nefrotoxickým lékům (antibiotika, kontrastní látky). Tyto závěry je rozhodně nutné interpretovat v kontextu významných omezení studie (monocentrická studie, malý vzorek pacientů, post hoc adjustovaná analýza, mnohorozměrné modelování). Výsledky komentované studie, zasazené do rámce dalších studií, však nejsou zanedbatelné. Koloidní roztoky se často používají s úmyslem rychlejšího obnovení efektivního cirkulujícího objemu. Z pohledu prevence AKI však existuje velmi málo důvodů k jejich používání. Naopak, řada recentních studií a analýz stále intenzivněji upozorňuje na renální rizika syntetických koloidních roztoků, třetí generaci roztoků HES (130/0,4) nevyjímaje (Hartog,

Kohl et al., Hartog, Bauer et al., 2011; Reinhart, Takala, 2011). Komentovaná studie je dalším argumentem podporujícím tvrzení, že adekvátně vedenou resuscitací lze i u septických pacientů dosáhnout stejného účinku při použití samotných krystaloidních roztoků, a to bez rizika potenciace rozvoje AKI a bez rizika větší kumulativní bilance tekutin. Studie rovněž vysílá signál směrem k opatrnosti před proklamovanou bezpečností nové generace roztoků HES. Je však nutno si uvědomit, že množství podaných koloidních roztoků v komentované studii bylo relativně velké (40–50 ml/kg). Renálně negativní působení syntetických koloidních roztoků je pravděpodobně závislé na dávce. To dokazují výsledky i jiných autorů, kdy nízké dávky koloidů nezvyšovaly incidenci AKI (Boussekey et al., 2010). Hranici dávky, která se stává pro ledviny toxickou, však zatím neznáme. Je proto bezpečné uzavřít, že většinu septických pacientů lze hemodynamicky optimalizovat s využitím prostých krystaloidů. V případech, kde hrozí zhroucení oběhu v důsledku významné hypovolémie, mají syntetické koloidy jistě stále své místo. Není však jediný argument k jejich používání v rámci pokračující objemové náhrady či pro opakované tekutinové výzvy. S napětím jsou očekávány výsledky právě probíhající velkých studií (CHEST trial a 6S trial, viz www.clinicaltrials.gov), které snad přinesou definitivní podklady pro správnou klinickou praxi.

Literatura

- Bagshaw SM, Wald R. Acute kidney injury in 2010: Advances in diagnosis and estimating disease prognosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:70–71.
- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422–427.
- Boussekey N, Darmon R, Langlois J, et al. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:R40.
- Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641–648.
- Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;67:653–658.
- Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011;112:635–645.
- Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg* 2011;112:156–164.
- Herrler T, Tischer A, Meyer A, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: New perspectives in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:40–46.
- Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107–115.
- Reinhart K, Takala J. Hydroxyethyl starches: what do we still know? *Anesth Analg* 2011;112:507–511.
- Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010;55:316–325.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.

Angiopoetinu podobný protein 4 může být dlouho hledaným faktorem vyvolávajícím proteinurii u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů

Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011;17:117–122.

Základním rozdílem mezi nefrotickým syndromem, kterým se projevuje mnoho primárních (fokálně segmentální glomerulo-

skleróza, membranózní nefropatie) i sekundárních (diabetická nefropatie, lupusová nefritida, diabetická nefropatie) glomerulopatií, a nefrotickým syndromem u pacientů s tzv. minimálními změnami glomerulů (minimal change disease – MCD) je často promptní odpověď nefrotického syndromu s MCD na léčbu kortikosteroidy.

V komentované studii autoři ukázali, že glomerulární exprese angiopoetinu podobného proteinu 4 (Angptl4), glykoproteinu secernovaného podocyty, je u experimentálního modelu MCD i u lidí s MCD výrazně zvýšena a odpovídá na podání glukokortikoidů. U potkanů, kteří trvale zvýšeně exprimují Angptl4 v podocytech (pro podocyty specifický transgen Angptl4), se vyvine nefrotický syndrom se selektivní proteinurií (albuminurií), redukcí náboje glomerulární bazální membrány a splynutím pedicel podocytů. Zvýšená exprese Angptl4 v tukové tkáni je sice spojena se zvýšenými sérovými koncentracemi Angptl4, ale tyto transgenní potkani nemají proteinurii. Naopak u myši s vyřazeným genem pro Angptl4 se ve srovnání s kontrolními zvířaty vyvine po podání lipopolysacharidu nebo jiných nefritogenních podnětů výrazně menší proteinurie. Angptl4 secernovaný podocyty u MCD má abnormální sialylaci. Podávání prekursoru kyseliny sialové, N-acetyl-D-manosaminu (ManNAc), zvyšuje u Angptl-transgenních potkanů s proteinurií sialylaci Angptl4 a snižuje proteinurii cca o 40 %. Zvýšená podocytární sekrece a snížená sialylace Angptl4 tedy může hrát důležitou roli v patogenezi nefrotického syndromu s MCD.

Autoři původně studovali různé frakce séra vyvolávajícího nefritidu (nephrotoxic serum nephritis) a identifikovali dva glomerulární geny, jejichž exprese je v tomto modelu výrazně změněna – Zhx3 (Liu et al., 2006) a angiopoetinu podobný protein 4 (Angptl4). Angiopoetinu podobné proteiny mohou hrát roli v patogenezi hypertriglyceridémie a nádorového metastazování a svými vlastnostmi se liší od klasických angiopoetinů. Angptl4 je exprimován zejména v játrech a tukové tkáni, kde se jeho exprese dále zvyšuje hladověním. Expresi Angptl4 tlumí jaderné receptory PPAR-α a PPAR-γ. Angptl4 působí antiapoptoticky a prodlužuje přežití cévních endotelií. Angptl je také inhibitorem lipoproteinové lipázy a tímto mechanismem indukuje hypertriglyceridémii. Hlavním zdrojem cirkulujícího Angptl4 jsou játra, v séru cirkuluje Angptl4 ve vazbě na HDL částice. Celková exprese Angptl4 v ledvinách je za normálních podmínek nízká (Mandard et al., 2006).

Autoři komentované studie pozorovali 24 hodin po podání γ2 frakce nefrotoického séra 70násobný vzestup exprese Angptl4 v potkaních glomerulech. Podání lipopolysacharidu vyvolalo podstatně menší proteinurii u myši s vyřazeným genem pro Angptl4 (Angptl^{-/-} knockout potkanů) než u normálních (Angptl^{+/+}) myši. Exprese Angptl4 v podocytech je výrazná již třetí den (před vzestupem proteinurie) u potkanů po intravenózní injekci puromycin aminonukleosidu (model nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů). Exprese Angptl4 v podocytech vzrostla podstatně méně výrazně a až po nástupu proteinurie u potkanů s pasivní Heymannovou nefritidou (model membranózní nefropatie) a vůbec se nezměnila u potkanů s anti-Thy1.1 nefritidou (model mesangioproliferativní glomerulonefritidy). Vzestup exprese Angptl4 byl u nefrotického syndromu navozeného puromycin aminonukleosidem doprovázen sníženou glomerulární expresí proteoglykanů obsahujících heparan sulfát (tyto proteoglykany jsou nositelem negativního náboje glomerulární bazální membrány).

U myši transgenních pro Angptl4 byla zvýšená podocytární exprese Angptl provázena fúzí pedicel podocytů a rozšířením pedicel podocytů a postupným rozvojem výrazné selektivní pro-

teinurie (100krát a 500krát vyšší hodnoty ve srovnání s kontrolními zvířaty). Potkani transgenní pro Angptl4, specificky zvýšeně exprimovaný v podocytech, jsou tak prvním experimentálním modelem selektivní proteinurie. Sérové koncentrace Angptl4 nebyly u těchto potkanů (zřejmě v důsledku ztrát do moči při proteinurii) zvýšené, ale spíše naopak mírně snížené. Potkani transgenní pro Angptl4 specificky exprimovaný v podocytech vyvinuli po podání puromycin aminonukleosidu větší proteinurii než kontrolní zvířata. Expres Angptl4 byla výrazně závislá na glukokortikoidech, jejichž podání u nefrotického syndromu indukovaného puromycin aminonukleosidem významně snížilo expresi Angptl4, event. v závislosti na době podání dokonce vzestupu exprese Angptl4 předešlo. Relativně nízká exprese Angptl4 v podocytech je způsobena jeho rychlou sekrecí do extracelulární tekutiny. Secernovaný Angptl4 vytváří oligomery, které z cirkulace procházejí jen obtížně do glomerulární bazální membrány. To je zřejmě důvodem absence proteinurie u potkanů s transgenním Angptl4 v tukové tkáni. Významná část Angptl4 byla u experimentálního nefrotického syndromu vyvolaného podáním puromycin aminonukleosidu hyposialylována. Sialylaci bylo možno stimulovat podáním ManNAc, vzestup sialylace vedl k poklesu proteinurie. Zvýšenou expresi Angptl4 prokázali autoři i v pěti biopsiích pacientů s MCD.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vztah mezi zvýšenou podocytární expresí Angptl4 a sekrecí převážně hyposialylované formy Angptl4 podocyty a nefrotickou selektivní proteinurií s typickou fúzí pedicel podocytů a inhibicí glomerulární exprese Angptl4 glukokortikoidy a zvýšená glomerulární exprese Angptl4 zřejmě specificky u MCD a jejich experimentálních modelů ukazuje na možnou roli Angptl4 v patogenezi tohoto onemocnění. Vzestup exprese Angptl4 navíc předchází (jak bychom u patogeneticky důležitého mechanismu očekávali) fúzi pedicel podocytů i proteinurii. Hyposialylovaná forma Angptl4 s vysokým izoelektrickým bodem se navíc dobře váže k proteoglykanům obsahujícím heparan sulfát v glomerulární bazální membráně (Cazes et al., 2006), a může tak přispívat ke ztrátě elektrického náboje a vzniku selektivní proteinurie.

Přesto ale existuje jedna významná diskrepance. Zatímco nástup zvýšené exprese Angptl4 a pokles zvýšené exprese po zahájení léčby kortikosteroidy je pozvolný, nefrotický syndrom vzniká u MCD někdy velmi rychle a rovněž odpověď na kortikosteroidy může být velmi rychlá. Autoři sami se domnívají, že jak pro vznik nefrotického syndromu, tak pro jeho odpověď na kortikosteroidy je zřejmě důležitá změna exprese dalších podocytárních genů (Clement et al., 2007). Expres podocinu, jehož mutace vede k vývoji kortikorezistentního nefrotického syndromu s histologickým obrazem fokálně segmentální glomerulosklerózy, je rovněž kortikosteroid-dependentní. K proteinurii může přispívat i zvýšená exprese angiopoietinu 2, která kromě proteinurie navozuje i apoptózu glomerulárních endotelových buněk (Davis et al., 2007).

Pokud bude potvrzena významná role Angptl4 v patogenezi nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů, nabízejí se nové možnosti nejen v diagnostice a monitoraci aktivity tohoto onemocnění, ale také v jeho léčbě. Je také možné, že Angptl4 může u osob s nefrotickým syndromem přispívat k hypertriglyceridémii. Koncentrace oligomerů sialylovaného Angptl4 v moči by mohly být pro dané onemocnění diagnos-

tické a mohly by umožnit také monitoraci aktivity onemocnění a terapeutické odpovědi na kortikosteroidy. Stimulace sialylace Angptl4, např. ManNAc, by mohla zmírnit proteinurii, podobně jako se to již podařilo prokázat v modelu defektní syntézy kyseliny sialové u myši (Galeano et al., 2007). Přesnější pochopení interakce Angptl4 s dalšími podocytárními proteiny a glykoproteiny glomerulární bazální membrány by také mohlo umožnit porozumění mechanismu účinku glukokortikoidů a antiproteinurických účinků agonistů PPAR-γ a event. nalezení dalších molekul, které by mohly být cílem terapeutických intervencí.

Literatura

- Cazes A, et al. Extracellular matrix-bound angiopoietin-like 4 inhibits endothelial cell adhesion, migration, and sprouting and alters actin cytoskeleton. *Circ Res* 2006;99:1207–1215.
- Clement L, et al. Early changes in gene expression that influence the course of primary glomerular disease. *Kidney Int* 2007;72:337–347.
- Davis B, et al. Podocyte-specific expression of angiopoietin-2 causes proteinuria and apoptosis of glomerular endothelia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2320–2329.
- Galeano B, et al. Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *J Clin Invest* 2007;117:1585–1594.
- Hata T, Tabata M, Oike Y. The role of angiopoietin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:6–14.
- Liu G, Clement L, Kanwar YS, et al. ZHX proteins regulate podocyte gene expression during the development of nephrotic syndrome. *J Biol Chem* 2006;281:39681–39692.
- Mandard S, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem* 2006;281:934–944.

Nové poznatky o genetickém původu membranózní glomerulonefritidy

Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA₂R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:616–626.

Membranózní glomerulonefritida (MGN) má incidenci přibližně 1 : 100 000 osob ročně a představuje nejčastější diagnózu u dospělých s nefrotickým syndromem. Na podkladě typických histologických změn byla v 50. letech minulého století MGN rozpoznána jako samostatná klinicko-patologická jednotka. Díky dobře definovanému fenotypu představuje MGN vhodný objekt pro genetické asociační studie. Jedním z typických znaků MGN je přítomnost glomerulárních depozit, která obsahují imunoglobuliny a složky komplementu. U lidské formy MGN byly identifikovány dva významné antigeny, které jsou oba svým složením glykoproteiny. Prvním z nich je neutrální endopeptidáza, alloantigen vyskytující se u novorozenců s MGN, jejichž matky mají deficit tohoto enzymu (Debiec et al., 2002). Druhým antigenem, vyskytujícím se u dospělých jedinců s idiopatickou MGN, je M-typ fosfolipázového receptoru A₂ (PLA₂R1) (Beck et al., 2009). Kromě těchto antigenů byl v séru a glomerulech některých pacientů s idiopatickou MGN recentně popsán výskyt protilátek zaměřených proti dvěma dalším antigenům – aldoseduktáze a mitochondriální superoxid dismutáze 2. Význam těchto protilátek není znám. Idiopatická MGN je považována za autoimunitní onemocnění, byl však rovněž pozorován její familiální výskyt, což nasvědčuje významu genetické predispozice u této choroby (Short et al., 1984). Identifikace rizikových alel či charakteru genetické predispozice může významně přispět k pochopení vzniku a vývoje onemocnění, a tím i nalezení specifické léčby.

S tímto cílem byla provedena asociační studie pomocí detekce bodových polymorfismů (SNP) u tří odlišných populací nemocných s idiopatickou MGN. Účastníky studie byli jedinci,

původem běloši, ze tří separátních národních kohort (Francie: $n = 75$, Nizozemsko: $n = 146$, Velké Británie: $n = 335$), s diagnózou idiopatické MGN stanovenou na podkladě renální biopsie. Průměrný věk v jednotlivých podsouborech se pohyboval kolem 51 let a zřetelně převažovali jedinci mužského pohlaví (398/556). Výsledky byly porovnány s rasově odpovídajícími kontrolními soubory. Asociace byly vypočteny na podkladě rozložení alel pomocí χ^2 testu.

Ve společné analýze údajů o 556 pacientech byla prokázána významná asociace mezi přítomností dvou genetických lokusů a diagnózou idiopatické MGN. V oblasti chromosomu 2q24 je lokalizován gen kódující PLA₂R1 (SNP rs4664308, $P = 8,6 \times 10^{-29}$), u něhož je známo, že může být při MGN cílem autoimunitní reakce. Druhý genetický lokus je lokalizován v oblasti 6p21, která obsahuje gen kódující α_1 -řetězec HLA-DQ antigenu II. třídy (HLA-DQA1) (SNP rs2187668, $P = 8,0 \times 10^{-93}$). Vazba této alely na idiopatickou MGN byla mimořádně silná u všech tří studovaných populací ($P = 1,8 \times 10^{-9}$ u francouzské, $P = 5,6 \times 10^{-27}$ u nizozemské a $P = 5,2 \times 10^{-36}$ u britské populace). V případě, že byla u nosiče jedné rizikové alely detekována přítomnost další rizikové alely, se prokázalo, že dochází k několikanásobnému zvýšení rizika vzniku idiopatické MGN. U osob, které byly homozygoty pro rizikové alely obou genů, se riziko vzniku idiopatické MGN zvýšilo (odds ratio) na 78,5 (při 95% intervalu spolehlivosti 34,6–178,2).

Vazba idiopatické MGN na antigeny komplexu HLA-DR byla v minulosti studována na podkladě sérologických i genetických studií (Powis, 2003; Klouda et al., 1979; Vaughan et al., 1989). V současné studii se podařilo prokázat významně silnou vazbu mezi alelami HLA-DQA1 a idiopatickou MGN ve všech třech na sobě nezávislých patientských souborech, a navíc také vazbu (ve dvou ze tří těchto souborů) mezi PLA₂R1 a přítomností idiopatické MGN. Úspěch detekce těchto asociací lze přičítat především mimořádně rychlému rozvoji genetických metod, umožňujících přesnější HLA typizaci. Výsledky této studie nasvědčují představě, že antigenní odpověď organismu u idiopatické MGN je spojena s „rizikovým“ PLA₂R1 epitopem na pozadí určité alelické formy genu pro HLA-DQA1, charakteristické pro idiopatickou MGN.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Úplné zmapování lidského genomu a rychlý vývoj genotypizačních testů byly významným impulsem pro realizaci četných asociačních studií vedených s cílem odhalit kandidátní geny pro genetickou predispozici k některým nemocem. Výsledky mnoha asociačních studií však představovaly určité zklamání, neboť ve své většině neumožnily uspokojivě identifikovat kandidátní geny a upřesnit genetickou predispozici. Tím překvapivější jsou výsledky asociační studie Stanescua a spol., která prokázala silnou vazbu dvou genetických polymorfismů (SNP) kódujících HLA-DQA1 a PLA₂R k idiopatické MGN. Význam výsledků studie umocňuje skutečnost, že průkazu vazby bylo dosaženo ve třech separátních patientských podsouborech (francouzském, nizozemském, britském), které tvořily celkovou kohortu pacientů s idiopatickou MGN. To platí především o genu kódujícím HLA-DQA1, u něhož byla vazba nejtěsnější (vazba pozorována u všech tří podsouborů), poněkud v menší míře o genu kódujícím PLA₂R1, u něhož byla vazba na idiopatickou MGN méně vyjádřena (vazba navíc prokázána pouze u dvou třetin podsouborů). Význam těchto pozorování je dále podepřen zjištěním, že aditivní nárůst rizikových alel u jedince zvyšuje přídatné riziko vzniku

idiopatické MGN exponenciálně. U osob, které jsou dvojími homozygoty pro obě rizikové alely, stoupá riziko vývoje idiopatické MGN téměř 80krát proti běžné populaci. Osoby v podobné výši rizika by bylo pravděpodobně účelné dispenzárně sledovat s ohledem na možný vznik idiopatické MGN. Úzký vztah mezi HLA systémem a idiopatickou MGN byl rozpoznán již v minulosti. HLA-DQA1 je součástí heterodimeru, skládajícího se z α -řetězce a β -řetězce, zakotvených v membráně. Heterodimer hraje ústřední roli v imunitním systému tím, že prezentuje peptidické epitopy, pocházející z extracelulárních antigenních proteinů. Ty by mohly být u idiopatické MGN pravděpodobně složeny z extracelulárních fragmentů PLA₂R. V této souvislosti je třeba připomenout, že pátrání po autoantigenu, který vede u idiopatické MGN u lidí ke vzniku protilátkové produkce a ve svých důsledcích k tvorbě imunokomplexových depozit, provází celou éru výzkumu MGN a nebylo až doposud korunováno jednoznačným úspěchem. Lze předpokládat, že sekvenční varianty HLA-DQA1, exprimované v antigen-prezentujících buňkách (např. B-lymfocytech), mohou ovlivnit imunogenní charakteristiky prezentovaných antigenů. Jelikož výsledky komentované asociační studie naznačují možnou interakci mezi HLA-DQA1 a PLA₂R v patogenezi idiopatické MGN, je možno uvažovat o tom, že nevelké změny v genových variantách (SNP) kódujících PLA₂R mohou způsobit natolik významné konformační změny PLA₂R, že se PLA₂R stává antigenním pro vlastní organismus (Segelmark, 2011). Určitým podpůrným důkazem pro tento koncept je skutečnost, že PLA₂R je přítomen jak v normálních podocytech, tak v imunitních depozitech pacientů s idiopatickou MGN. Alelické varianty genů kódujících HLA-DQA1 a PLA₂R a jejich interakce tak mohou být klíčové pro vytvoření vrozené predispozice s určitým stupněm rizika vzniku idiopatické MGN. Komentovaná studie významně přispěla k oživení diskuse o významu genetických faktorů a mechanismu jejich uplatnění u řady chorob, vnímaných především jako chorob imunologických.

Literatura

- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053–2060.
- Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DQA1. *Lancet* 1979;2:770–771.
- Powis SH. The genetics of glomerulonephritis and systemic disorders affecting the kidney. In: Flinter F, Maher E, Saggar-Malik A (eds). *The genetics of renal disease*. Oxford: Oxford University Press, 2003:417–454.
- Segelmark M. Genes that link nephritis to autoantibodies and innate immunity. *N Engl J Med* 2011;364:679–680.
- Short CD, Feehally J, Gokal R, Mallick NP. Familial membranous nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1500.
- Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KI. DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens* 1989;34:261–269.

Nová možnost léčby nemocných se SLE: belimumab

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–731.

Systémový lupus erythematosus (SLE) je multisystémové autoimunitní onemocnění, které je zodpovědné za větší morbiditu a mortalitu a snižuje kvalitu života svých nositelů. V patogenezi SLE hrají velmi důležitou roli B-lymfocyty především tím, že se podílejí na zvýšené produkci autoprotilátek. Stimulátor B-lymfocytů (B-lymphocyte stimulator – BLyS), který působí jako klíčový cytokin pro přežívání B-lymfocytů,

je u nemocných se SLE produkován ve vyšší koncentraci a je zodpovědný za udržování aktivity onemocnění včetně produkce anti-dsDNA autoprotilátek (Cancro et al., 2009). Belimumab (Benlysta) je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na solubilní část humánního BlyS, a tím inhibuje jeho aktivitu. Tato selektivní vazba blokuje CD20+ B-lymfocyty a plazmatické buňky s krátkým poločasem.

Účinek belimumabu byl testován v několika menších a jedné randomizované, placebem kontrolované studii (Wallace et al., 2009). V této studii bylo u 71,5 % nemocných dosaženo snížení koncentrace autoprotilátek (ANAb a anti-dsDNA) a snížení či stabilizace aktivity onemocnění hodnocené podle SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Otevřené čtyřleté sledování těchto nemocných ukázalo dlouhodobý účinek léčby se snížením aktivity SLE.

Potvrzení tohoto pozitivního účinku léčby belimumabem měla přinést studie fáze 3, které se účastnilo 90 center ze 13 zemí. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří splňovali kritéria ACR (American College of Rheumatology) pro SLE, měli SELENA-SLEDAI ≥ 6 a měli pozitivní ANAb a anti-dsDNA v požadovaném titru. Nemocným bylo povoleno zůstat na jejich chronické udržovací terapii včetně kortikoidů (< 40 mg/den prednisonu) či antimalarik a jiných imunosupresiv; jejich dávka se ale nesměla měnit v průběhu posledních 30 dní. Kontraindikací pro zařazení byla přítomnost aktivní infekce (např. HBV), těžká lupusová nefritida a CNS postižení. Dále nemocní nesměli být v posledních šesti měsících léčeni terapií cílenou na B-lymfocyty (včetně rituximabu a cyklofosfamidu) či intravenózními imunoglobuliny. Celkem byl vyšetřeno 1 266 nemocných, z nichž 867 bylo zařazeno do studie: 288 nemocných bylo randomizováno k léčbě belimumabem v dávce 1 mg/kg, 290 k léčbě belimumabem v dávce 10 mg/kg a 287 k užívání placeba. Dvě nemocné byly vyřazeny, jedna z důvodu gravidity a druhá kvůli logistickým problémům se studijní medikací. Randomizace probíhala centrálně prostřednictvím interaktivní hlasové randomizace (IVR). Randomizace byla dále stratifikována podle hodnoty SELENA-SLEDAI (6–9 vs. ≥ 10), proteinurie (< 2 g/den vs. ≥ 2 g/den) a etnika. Studie byla zaslepená až do 52. týdne, do kterého se podávala terapie. Léčba se podávala formou intravenózní infuze nultý, 14. a 28. den a dále po 28 dnech až do 48. týdne. Nemocní byli sledováni každé čtyři týdny. Během sledování se kromě standardní laboratoře stanovoval SELENA-SLEDAI, modifikovaný SELENA-SLEDAI index relapsu (SFI-SELENA Flare Index), BILAG a PGA (Physician's Global Assessment). Pacienti vyplňovali dotazník týkající se kvality života SF-36.

Primárním cílem studie bylo zlepšení v indexu SRI (SLE Responder Index) v 52. týdnu od zahájení studie. Index SRI je definován jako: redukce v SELENA-SLEDAI ≥ 4 body, žádný nový výskyt orgánového postižení dle BILAG A a ne více než jeden nový výskyt v BILAG B, nezhoršování se v PGA. Sekundární cíle byly stanoveny jako: proporce nemocných, u nichž došlo ke zlepšení SELENA-SLEDAI o ≥ 4 body; průměrná změna PGA a průměrná změna v SF-36 ve 24. týdnu; proporce nemocných, u nichž bylo možné redukovat dávku prednisonu na 7,5 mg během 40.–52. týdne studie. Jednotlivé skupiny se nelišily v základních parametrech, udržovací imunosupresivní léčba byla podávána ve všech skupinách zhruba ve stejném procentu nemocných, přičemž antimalarika se méně často podávala ve východní Evropě v porovnání s Asií a Latinskou Amerikou, v Evropě se naopak podávaly vyšší dávky kortikosteroidů.

Podávání belimumabu bylo spojeno s lepší odpovědí na léčbu než při užívání placeba. Odpověď byla hodnocena jako procento nemocných s poklesem indexu SRI. Ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg docházelo ke kontinuálnímu snižování indexu SRI, které se v porovnání s placebem stalo významným od 28. týdne léčby ($p = 0,048$), v 52. týdnu studie pak byl rozdíl vysoce signifikantní ($p = 0,0006$). U skupiny léčené belimumabem v dávce 1 mg/kg byl významný efekt v porovnání s placebem zaznamenán v 28. týdnu léčby ($p = 0,0074$), zatímco v 52. týdnu studie byl rozdíl také významný ($p = 0,0129$), ale ne již tak dramaticky. Důležité je, že ke zlepšení došlo v obou léčených skupinách ve všech bodech složeného SRI indexu, tzn. jak ve zlepšení SELENA-SLEDAI, tak BILAG i PGA.

Léčba belimumabem vedla také ke snížení incidence relapsů a prodloužení času do relapsu SLE (rozdíl by patrný již od 12. týdne léčby; riziko malého či středně velkého relapsu bylo u nemocných sníženo o 25 % při dávce 1 mg/kg a o 24 % při dávce 10 mg/kg v porovnání s placebem). Ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg bylo navíc riziko vzniku závažného SFI relapsu sníženo o 43 %, stejně jako došlo k významnému zlepšení v PGA ($p = 0,0002$).

U obou skupin léčených nemocných se také podařilo snížit dávky podávaného prednisonu a dále u nich došlo k významnému zlepšení biochemických parametrů (vzestup C3 a C4 složky komplementu [$p < 0,0001$] a pokles anti-dsDNA protilátek [$p = 0,0008$]).

Z výsledků bylo pozorováno, že léčba byla o něco účinnější u nemocných bělošské populace (z vývodní Evropy) než u pacientů z Asie či Latinské Ameriky ($p = 0,18$), i když rozdíly nebyly významné.

Pokud jde o výskyt nežádoucích účinků, nebyl mezi skupinami (belimumab vs. placebo) významný rozdíl. Byly zaznamenány tři závažnější (anafylaktické) reakce v souvislosti s aplikací první infuze obsahující belimumab, které bylo nutné řešit podáváním kortikoidů a antihistaminik. Celkem došlo během studie k devíti úmrtím (2 ve větvi léčené belimumabem v dávce 1 mg/kg, 4 ve větvi s 10 mg/kg a 3 v placebové větvi). Většina úmrtí ve větvích s belimumabem byla způsobena infekcemi. Během sledování nebyl zaznamenán žádný výskyt nádorového onemocnění.

Závěrem tedy autoři studie konstatují, že belimumab je nadějnou, přímo cílenou léčbou s velmi dobrým efektem a minimálními nežádoucími účinky.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie ukázala, že belimumab významně zvyšuje pravděpodobnost odpovědi na léčbu u nemocných s aktivním SLE v porovnání s placebem, pokud je přidán ke standardní udržovací imunosupresi. Odpověď je závislá na délce podávání terapie a na dávce (dávka 10 mg/kg dosáhla většího procenta odpovědi, a to ve všech sledovaných parametrech, zatímco dávka 1 mg/kg byla spojena s vyšším procentem odpovědi v porovnání s placebem jen u parametru SELENA-SLEDAI a PGA). Pozitivní je, že zlepšení SRI bylo při léčbě belimumabem v dávce 10 mg/kg pozorováno už po 16 týdnech, zlepšení klinických symptomů (hodnoceno pomocí PGA) se dostavilo již po 4–8 týdnech. I samotní nemocní hodnotili léčbu pozitivně, což dokumentuje i výrazné zlepšení skóre při vyplňování dotazníku SF-36. Dříve koncipované studie fáze II totiž naznačovaly, že k významnému poklesu aktivity onemocnění je potřeba delší interval, než je 24 týdnů.

Určitým nedostatkem studie je skutečnost, že z ní byli vyloučeni nemocní s postižením CNS, ale především s těžšími formami lupusové nefritidy, což je právě ta skupina pacientů, u nichž často standardní léčba selhává a je pro ně nutné hledat alternativní léčebné postupy, včetně cílené terapie. Na základě těchto skutečností a nastavení vstupních kritérií je třeba poznamenat, že ve studii byli nemocní se středně aktivními formami SLE, kteří velmi dobře na léčbu reagovali, ale je sporné, zda by léčba byla stejně účinná i u těch nejtěžších forem onemocnění. Vzhledem k profilu studie nelze tedy léčbu indikovat jako léčbu indukční, ale spíše jako léčbu udržovací, která kromě snížení aktivity onemocnění může zajistit snížení potřeby podávání kortikosteroidů. Z pohledu nefrologa je škoda, že výsledky studie neukazují, jaká byla renální odpověď na léčbu, ať již šlo o vývoj renálních funkcí, tak močového nálezu. Na tato data si zřejmě budeme muset počkat.

Velmi zářející skutečností je celkem 20 případů gravidity u pacientek v průběhu studie (nejvíce jich bylo ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg, celkem 11), ačkoli protokol jasně požadoval dvojitou antikoncepční bariéru. Sedmnáct nemocných bylo dále sledováno a je znám výsledek jejich gravidity, který nebyl příliš radostný (9/17 těhotenství skončilo spontánním potratem či narozením mrtvého plodu; rozvržení mezi skupinami bylo rovnoměrné). Z této skutečnosti jasně vyplývá, že ve studiích se SLE, kde převahu tvoří mladé ženy ve fertilním věku, je potřeba otázce kontracepce věnovat větší pozornost.

Ačkoli výsledky studie jsou velmi povzbudivé, je třeba určitě opatrnosti s ohledem na krátkou dobu sledování nemocných po ukončení léčby. Jsou známy údaje, které prokazují, že po ukončení jiné cílené léčby s delším poločasem účinku (rituximab) dojde k relapsu u 53 % nemocných, přičemž tři čtvrtiny z nich se objeví do roka od ukončení terapie (Hughes, 2009). Určitě velkým přínosem by bylo získat data v odstupu šesti či 12 měsíců od ukončení léčby belimumabem k posouzení pravděpodobnosti vzniku relapsu.

Literatura

Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119:1066–1073.
Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: The state of the art. *Lupus* 2009;18:639–644.
Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168–1178.

Je blokáda systému RAAS přínosem i v predialýze (stadium CKD 4–5)?

Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, Al Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3977–3982.

Inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) je zásadním léčebným postupem nejen v léčbě hypertenze, ale také z hlediska snížení proteinurie a zpomalení progresu průběhu chronických nefropatií (nefroprotektce). Lze použít inhibitory ACE (ACEI) či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB); nově i přímý inhibitor reninu. Je nepochybné, že jde o základní léčebný postup a že i v budoucnu bude cesta inhibice RAAS zásadní (Vilayur, 2009).

V této malé, čistě klinicky zaměřené studii ze Sheffieldu chtěli autoři ověřit, zda je farmakologická inhibice RAAS opravdu nefroprotektivní i ve stadiích CKD 4–5. Skupina 52 pacientů (21

žén) v průměrném věku 73,3 let a léčených ACEI/ARB byla sledována po dobu jednoho roku. V té době jejich glomerulární filtrace (eGF) klesala. Poté byla léčba ACEI/ARB ukončena a krevní tlak byl kontrolován jinými antihypertenzivy. Funkce ledvin (eGF) a proteinurie (UPCR, poměr bílkovina/kreatinin ve vzorku moči) byly pravidelně sledovány dalších 12 měsíců. Výsledky byly překvapivé – glomerulární filtrace se zlepšila a proteinurie se nezvýšila. Dialyzační léčba byla zahájena u necelých 10 % osob. Při ukončení léčby ACEI/ARB byla průměrná eGF 16,38 ml/min (SD = 1), za 12 měsíců po ukončení léčby ACEI/ARB se zvýšila na 26,6 ml/min ($p < 0,0001$). U 61 % pacientů byl patrný vzestup o více než 25 % a u jedné třetiny pacientů dokonce o více než 50 % původní hodnoty.

Proteinurie při léčbě ACEI/ARB byla průměrně 77 mg/mmol (mg bílkovin vztaženo na mmol kreatininu v moči) a po 12 měsících po ukončení farmakologické blokády RAAS byla 121 mg/mmol (SD 33; n.s.); mezi diabetiky a nediabetiky nebyl rozdíl. Střední hodnota krevního tlaku (MAP; tj. diastol. TK plus 1/3 rozdílu mezi systol. TK a diastol. TK) zůstala v cílovém rozmezí u více než 50 % pacientů, avšak v průměru se zvýšila z 90 na 94 mm Hg ($p < 0,02$). V žádném z ukazatelů nebyl pozorován rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky.

Jde o první systematické a relativně dlouhodobé (12 měsíců) sledování pacientů s velmi pokročilým chronickým postižením ledvin (eGF < 20 ml/min, tj. stadium CKD 4–5) po ukončení léčby ACEI/ARB, které ukazuje, že užívání přípravků z těchto lékových skupin není vždy jednoznačně přínosné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Studie je metodicky nenáročná – „pouhých“ 52 pacientů bylo sledováno po dobu dvou let a data z konce prvního roku byla jednoduchou statistikou porovnávána s daty konce druhého roku. Přesto byla uveřejněna ve významném nefrologickém časopise. Její pozoruhodně silnou stranou je totiž nápad, resp. otázka, kterou si položila. Tu otázku vlastně známe všichni: je správné pokračovat v terapii ACEI/ARB i ve stadiu CKD 4–5?

Prakticky nikdo dosud nezkoumal, zda obligatorní pokles glomerulární filtrace při jinak nefroprotektivní a kardioprotektivní léčbě ACEI/ARB není předčasnou vstupenkou do dialyzačního programu (byť v dobré víře, že je takovou léčbou poskytnuta širší orgánová ochrana včetně kardioprotektce). Pilotní data autorů ukazují, že dopad ACEI/ARB na glomerulární filtraci v predialyzačním období může být negativní, a to výrazně více, než bychom očekávali. Naopak, obava z neposkytnutí kardioprotektivních vlastností těchto léčiv se v daném souboru a v daném intervalu sledování nepotvrdila.

Byly výsledky očekávané? Nebyly, přinejmenším v dopadu na proteinurii (žádná statistická změna). Zvýšení eGF jako takové sice překvapivé nebylo, ale rozhodně autoři neočekávali, že nárůst eGF bude průměrně o 10 ml/min (u jedné třetiny dokonce o ≥ 50 % původní hodnoty) a že se toto zvýšení udrží přinejmenším po dobu 12 měsíců. Jinými slovy, že jen pět ze 47 přeživších osob s clearance kreatininu 16 ml/min vstoupí během 12 měsíců do dialyzační léčby.

Je možné tyto výsledky zevšeobecnit? Není, a to ze dvou důvodů. Prvním je složení souboru: pacienti byli pokročilého věku (průměr 73 let) a měli hypertenzi, řada z nich pravděpodobně i ischemickou nefropatií, která je na léčbu ACEI/ARB obzvláště citlivá. Je tedy možné, že u mladších osob s jinou základní diagnózou by byl účinek jiný. Druhý důvod je rovněž pádný –

jde o pilotní pozorování na velmi malém souboru. Z tohoto důvodu doplňkové nálezy (např. žádný rozdíl mezi diabetiky či nediabetiky; pozorování nejvyššího přínosu u těch osob, kde v předchozím období funkce ledvin klesala nejstrměji) jsou jen hrubě orientační.

Máme zde však první konkrétní informaci, která sice musí být na mnohem větších souborech ověřena, ale již teď nás může motivovat k individuálnímu pečlivému zvažování, zda je náš postup péče o daného pacienta v prediálýze skutečně optimální.

V kontextu dat je vhodné ještě zmínit zcela nedávno uveřejněnou úvahu o tom, že vztah mezi dávkou a účinkem (dose-dependent response) může být jiný u cílových (terapeutických) účinků než u účinků nežádoucích. Doporučená dávka léku je z hlediska terapeutické indikace odvozena od vztahu mezi dávkou a pozitivním účinkem. Některý lék či léková skupina však může vykazovat více cílových účinků (např. nefroprotektivita a kardioprotektivita ACEI/ARB) a může se stát, že hranice mezi účinností a bezpečností je rozdílná pro rozdílné cílové účinky léku. Dále se může stát, že individuální situace se významně liší od průměrné. Dalším komplikujícím prvkem je skutečnost, že tento vztah nemusí být lineární (vyšší dávky sice mohou, ale nemusejí mít vyšší účinek, ať již kladný, či záporný). Farmakologická blokáda systému RAAS je pravděpodobně oblastí, kde se všechny tyto kombinace uplatňují (de Zeeuw, Lambers-Heerspink, 2009).

Literatura

Vilayur E. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? *Nature Rev Nephrol* 2009;5:379.

de Zeeuw D, Lambers-Heerspink H. Drug dosing for renoprotection: may be it's time for drug efficacy-safety score? *J Am Soc Nephrol* 2009;20:688–689.

Radiační zátěž u hemodialyzovaných nemocných

De Mauri A, Brambilla M, Chiarinotti D, Matheoud R, Carriero A, De Leo M. Estimated radiation exposure from medical imaging in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:571–578.

V uplynulém desetiletí se dramaticky zvýšilo použití radiačních vyšetřovacích metod. V roce 2006 medicínská expozice zářením představovala 3,0 mSv oproti 2,4 mSv přirozeného pozadí. Pokroky v diagnostických technikách představují zároveň nárůst radiační zátěže, zvláště u chronicky nemocných osob. Ionizující záření je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku malignit a odhaduje se, že 29 000 nových maligních onemocnění, která vzniknou v USA, bude způsobeno radiací při CT vyšetřeních. Nemocní léčení hemodialyzačními metodami jsou často vyšetřováni zobrazovacími metodami. U těchto nemocných také častěji dochází ke vzniku různých malignit, které nemají zřejmou etiologii. Cílem této retrospektivní studie bylo kvantifikovat kumulativní efektivní dávku ionizujícího záření u hemodialyzovaných nemocných a identifikovat podskupiny ve vysokém riziku.

Šlo o retrospektivní studii u prevalentních hemodialyzovaných nemocných v letech 2007–2010 v jednom univerzitním centru. Autoři počítali efektivní dávky záření jak z rentgenových metod, tak i z metod nukleární medicíny.

Celkem 106 nemocných bylo sledováno po tři roky. Během sledování 23 nemocných zemřelo a šest nemocných podstoupilo transplantaci ledviny. Celkem tak bylo do studie zahrnuto 281 paciento-roků. Nemocným bylo průměrně 65 let a medián dialyzačního léčení u prevalentních nemocných byl čtyři roky. Nově dialyzovaných bylo 23 %. Mladší nemocní měli vyšší radiační

expozici jak celkovou, tak i roční. Rovněž nemocní zařazení do čekací listiny k transplantaci ledviny měli vyšší roční expozici záření. Nemocní zařazení do čekací listiny (n = 30) absolvovali celkem 283 běžných radiologických vyšetření, 85 CT vyšetření, 51 scintigrafických vyšetření, 27 radiologických intervencí a 10 srdečních katetrizací.

Ze všech sledovaných nemocných bylo v nízkém radiačním riziku (< 3 mSv/rok) 22 nemocných, 51 bylo ve středním riziku (3–20 mSv/rok), 22 nemocných bylo ve vysokém riziku (20–50 mSv/rok) a 11 nemocných bylo ve velmi vysokém riziku (> 50 mSv/rok). Celkovou efektivní expozici > 100 mSv mělo 17 nemocných. V celém souboru bylo provedeno 1 303 radiologických vyšetření, ročně to bylo 4,3 vyšetření. Alespoň jedno CT vyšetření mělo 65 % nemocných, alespoň jedno scintigrafické vyšetření mělo 50 % nemocných a alespoň jedno intervenční vyšetření 52 % nemocných. Z celkové kumulativní efektivní radiační dávky představovala CT vyšetření 76 %. Z celkového počtu všech radiologických vyšetření CT tvořilo jen 19 %.

Z 248 CT vyšetření bylo 40 % provedeno pro diagnostiku specifického onemocnění, 40 % bylo provedeno jako kontrolní vyšetření a zbytek jako screeningové vyšetření pro zařazení na čekací listinu. Jenom 39 % z CT vyšetření lékaři vyhodnotili jako přínosné pro diagnostiku a terapii. U 48 % nemocných ale výsledek CT vyšetření nepředstavoval žádný přínos pro léčbu nemocných. Pouze negativní výsledky přineslo 13 % CT vyšetření.

Tato studie tak ukázala, že významná část dialyzovaných nemocných během tří let absoluuje takové množství radiologických vyšetření, která představují radiační zátěž zvyšující riziko vzniku nádorů. Nejvyšší dávky záření přitom obdrželi mladší nemocní a kandidáti transplantace ledviny.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Chronické selhání ledvin je spojeno s vyšším výskytem vzniku nádorů. Tento fakt je znám již dlouho (Stengel, 2010). Oproti běžné populaci je riziko vzniku nádorů u dialyzovaných zvýšeno 1,5krát a u nemocných po transplantaci ledviny 2,5–5krát (Vajdic et al., 2006). Příčiny těchto pozorování nejsou ale příliš známy. Jednou z nich může být imunosupresivní léčba u glomerulonefritid nebo po předchozí transplantaci ledviny. Riziko jistě představuje i polycystická degenerace ledvin, která je spojena s vyšším výskytem nádorů v cystách. Dalším důvodem může být poškozená protinádorová imunita spojená s urémií. Každopádně radiační zátěž spojená s excesivním vyšetřováním dialyzovaných nemocných může představovat další významnou příčinu karcinogeneze.

Je známo, že především opakovaná CT vyšetření oproti běžným rentgenovým snímkům zvyšují riziko vzniku nádorů (Sodickson et al., 2009). V poslední době se přitom CT stalo běžným a často žádaným vyšetřením. Málokdo z lékařů indikující CT ale zpětně zjišťuje, kolik jiných vyšetření bylo u nemocného provedeno v minulosti. V USA se ročně provede více než 60 milionů CT vyšetření, u dětí je to více než 4 miliony vyšetření (Brenner, Hall, 2007).

Nemocní léčení hemodialýzou podstupují mnoho radiologických vyšetření. Některá z nich jsou vynucena klinickou situací, ale minimálně v polovině případů jde o kontrolní, nebo dokonce screeningová vyšetření. Je pochopitelné, že mladším nemocným je věnována větší pozornost a že jsou více vyšetřováni než starší nemocní, minimálně z důvodů možnosti často agresivní léčby. Specifickou množinu představují nemocní vyšetřováni před zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny. U nich se přitom

často vyšetření zdvojují – některá jsou indikována nefrologem dialyzačního střediska a některá lékařem transplantčního centra, v případě pozitivních nebo nejasných výsledků je pak vyšetřování opakováno s cílem dokumentovat rezoluci nálezů a úspěšnost terapie.

Situace s radiační expozicí u dialyzovaných nemocných v České republice bude pravděpodobně stejná jako v západní Evropě a v USA. Dostupnost CT vyšetření je u nás zcela neomezená a jejich indikace se často přehánějí. Hlavní problém vidím v tom, že lékařům často nejsou známy předchozí nálezy nebo se o ně sami nezajímají a raději indikují další nová a někdy i zbytečná vyšetření. Při indikacích zobrazovacích metod s vyšší radiační zátěží bychom měli mít vždy na paměti kumulativní dávky ionizujícího záření a jejich možná rizika a měli bychom také vědět, o kolikáté vyšetření jde. Jistě problematickým tématem jsou některá screeningová vyšetření, která mají poměrně malý přínos pro změnu léčebné strategie a která jsou zbytečná. Jistě ale existuje mnoho důvodů, proč jsou CT vyšetření indikována a tyto důvody většinou převyšují rizika. Na druhé straně v případě vyšetření s vyšší radiační zátěží by tato měla být provedena pouze v zařízeních, kde lze zajistit nejenom diagnostiku, ale také intervenci, aby se vyšetření zbytečně neopakovala. Platí to nejen pro CT vyšetření, ale i pro angiografie a další metody.

Literatura

Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277–2284.

Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009;251:175–184.

Stengel B. Chronic kidney disease and cancer: a troubling connection. *J Nephrol* 2010; 23:253–262.

Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823–2831.

Přirozený vývoj chronických změn transplantovaných ledvin

Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:698–670.

V současnosti se stále přijímá představa, že chronické progresivní změny v transplantované ledvině, jakými jsou intersticiální fibróza, tubulární atrofie a vaskulopatie, ovlivňují osud štěpu. V Nankivellově práci byla v protokolární biopsii závažná fibróza po pěti letech u 66 % případů a arteriolární hyalinóza u 90 % případů. Tato pozorování se stala podkladem představy, že na počátku poškození štěpu je ischemicko-reperfuční inzult a rejekce, které jsou v pozdním období zhoršovány toxicitou inhibitorů kalcineurinu. Pozorování Nankivella nebylo ale nikdy potvrzeno v jiných studiích s jinou imunosupresí. Cílem této práce bylo srovnat vývoj nálezů v biopsiích během prvních pěti let u nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1998–2004.

Z 853 nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v Mayo Clinic v Rochestru, mělo funkční štěp po pěti letech 578 nemocných, kteří byli dostupní k analýze. Biopsie podstoupilo 296 nemocných v prvním a v pátém roce. Tacrolimem bylo léčeno 208 nemocných a 234 příjemců podstoupilo transplantaci ledviny od žijícího dárce. Protokolární biopsie byly prováděny pomocí 18G jehly.

Ze všech biopsií byla v prvním roce pozorována minimální fibróza v prvním roce u 47 % případů, závažná fibróza byla popsána u 13 %. V pátém roce byla závažná fibróza pozorována u 17 %. Hyalinóza arteriol byla v prvním roce zpravidla mírná, po pěti letech byla závažná v 19 % biopsií. Transplantační glomerulopatie byla pozorována u 2 % biopsií v prvním roce a u 9 % v pátém roce.

V principu byla tato pozorování stejná i u párových biopsií, kdy první biopsie byla provedena v prvním a druhá pak v pátém roce. Hyalinóza arteriol se zhoršila z 22 % na 58 % u nemocných léčených tacrolimem a z 15 % na 58 % u nemocných léčených sirolimem. Tyto změny ale byly převážně mírné. U pacientů léčených tacrolimem se střední a závažná fibróza zhoršila z 13 % v prvním roce na 16 % v pátém roce. U nemocných léčených sirolimem nebyla středně těžká a těžká fibróza intersticia v prvním roce pozorována, kdežto v pátém roce byla zjištěna u 20 %.

Histologické nálezy u štěpů od žijících a od kadaverózních dárců byly podobné, avšak tendence k mírnějším nálezům u ledvin od žijících dárců byla zjevná. Histologické nálezy u nemocných léčených tacrolimem a u nemocných léčených sirolimem byly překvapivě podobné jak v prvním, tak i v pátém roce. Závažná hyalinóza byla pozorována v prvním roce u 4 % nemocných léčených tacrolimem a u nikoho ze sirolimové kohorty, po pěti letech to bylo 19 % při léčbě tacrolimem a 5 % při léčbě sirolimem. Na základě těchto dat tedy nelze stanovit hypotézu, že hyalinóza je typická pouze pro léčbu s inhibitory kalcineurinu. Mnohorozměrná analýza odhalila, že závažná fibróza v pátém roce byla spojena s opožděným rozvojem funkce štěpu, vyšším věkem dárce, komplikacemi během sledování, opakovanou transplantací a vyšším indexem chronicity v prvním roce.

Výsledky této práce tak velmi kontrastují s původní prací Nankivella. Ukazuje, že v době moderní imunosuprese není toxicita inhibitorů kalcineurinu velkým problémem a že fibróza štěpů souvisí spíše s opakovanými rejekcemi, rekurencí základních onemocnění a polyomavírovou nefropatií.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie ukázala, že u nemocných v nízkém riziku léčených současnou imunosupresí je vznik a vývoj zánětlivých změn a chronické fibrózy nízký a má malý vliv na osud štěpu. Studie prokázala, že většina změn v protokolárních biopsiích odebraných první a pátý rok byla jenom mírná. Zatímco Nankivellova práce ukázala, že 66 % pacientů mělo těžkou fibrózu (Nankivell et al., 2003), v této studii to bylo pouze 17 %. Navíc pouze v několika sériích biopsií byla patrna progres histologického nálezu k těžším formám bez ohledu na to, zda byl dárce žijící nebo kadaverózní. Navíc arteriolární hyalinóza, kterou Nankivell pozoroval u většiny biopsií, byla v této studii pozorována pouze v 19 %, a to navíc se stejnou prevalencí u nemocných léčených tacrolimem a sirolimem. Z této studie se tak nezdá, že by hyalinóza byla spojena výhradně s toxicitou inhibitorů kalcineurinu. Nankivell ve své práci popisoval vývoj chronických změn během deseti let u nemocných po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu léčených v principu cyklosporinem A a azathioprinem s kortikoidy. V této komentované práci již byla použita moderní imunosuprese, která se používá u naprosté většiny nemocných i v České republice.

Z jiné práce Mengela v nedávném čísle *American Journal of Transplantation* (Mengel et al., 2011) se zdá, že inflamace v časných biopsiích souvisí spíše s peritransplantačním poškozením než

s alloimunitní reaktivitou. Navíc lze předpokládat, že zhoršení histologického nálezu více odráží například rekurentní onemocnění nebo rejekci při neadekvátní imunosupresi než toxicitu inhibitorů kalcineurinu. To zřejmě platí pro nemocné s nízkým rizikem, kteří jsou léčeni tacrolimem, mykofenolát mofetilem a na úvod byli léčeni indukční imunosupresí. Určitým omezením této studie je převaha transplantací od žijících dárců, u nichž bychom těžké fibrózní změny očekávali až po desátém roce.

Tato studie také klade otázku, jakou cenu mají protokolární biopsie, pokud histologické nálezy u nízkorizikové populace příjemců transplantací ledvin nemají tendenci k progresi, a nemohou tak být podkladem změny terapie. Zdá se, že protokolární biopsie jsou užitečné pouze pro nemocné ve vyšším imunologickém riziku. U nich je pak asi výhodné protokolární biopsie provádět opakovaně v sériích, a nikoli průřezově, s cílem modifikovat terapii podle aktuálních nálezu. U těchto nemocných bude asi také nezbytné monitorovat tvorbu dárcovské specifických protilátek

a korelovat jejich přítomnost s histologickými nálezy, případně s molekulárním fenotypem, o němž se soudí, že odráží počínající alloimunitní reaktivitu lépe než konvenční histologie. Všechny tyto nové přístupy ale musejí být validovány v prospektivních studiích. Tato oblast se zdá být nadějnou oblastí budoucího transplantologického klinického výzkumu, který bude kombinovat klinické parametry s konvenční histologií, molekulární patologií a imunologickými testy.

Každopádně tato studie jasně vyvrátila původní literární představy a potvrdila klinická pozorování týkající se menšího významu nefrotoxicity inhibitorů kalcineurinu u transplantací ledvin.

Literatura

Mengel M, Chang J, Kayser D, et al. The molecular phenotype of 6-week protocol biopsies from human renal allografts: reflections of prior injury but not future course. *Am J Transplant* 2011;11:708–718.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–233.

KASUISTIKY

Kalcifylaxe

MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.

Nefrologické oddělení, Klinika gerontologická a metabolická, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pěťasedmdesátiletá pacientka si při obvyklé hemodialýze stěžuje na bolesti v pravém bérce. V pravidelném dialyzačním programu je zařazena od roku 2001 pro selhání ledvin při polycystóze. Léčí se s ischemickou chorobou srdeční s těžkým difúzním postižením koronárního řečiště, prodělala infarkt myokardu. Při fyzické námaze je limitována zejména dušností z důvodu kombinované aortální vady s těsnou stenózou. Přítomna je i významná mitrální insuficience. V anamnéze má i septický šok s arteficiální plicní ventilací při septické gonitidě a řadu dalších diagnóz včetně segmentární plicní embolizace, hypotyreózy, osteoporózy a depresivního syndromu. Farmakoterapie pacientky je komplikována alergií na řadu léků včetně Renagelu, Rytmonormu, Isoptinu, Cordaronu, Dopegytu, Acidum folicum, B-komplexu, Euthyroxu, Asentry.

Během víkendové pravidelné hemodialýzy si pacientka stěžuje na intenzivní bolesti na laterální straně bérce. Bolesti trvají čtyři dny, před dvěma dny se začal vyvíjet kožní defekt. Vzhled defektu je typický pro kalcifylaxi: černý nekrotický střed s nafialovělým lemem bez známek zánětu v okolí, bez hnisavé či jiné sekrece z rány. Pro toto onemocnění je typická i intenzivní bolestivost před vznikem defektu a neúrazový vznik. Přítomny jsou i četné rizikové faktory pro vznik kalcifylaxe: ženské pohlaví, vyšší věk, dlouhodobá dialyzační léčba, nedostatečná korekce hyperfosfatémie a sekundární hyperparatyreózy (P 2,1 mmol/l, iPTH 460 pg/ml, celkový Ca 2,35 mmol/l, alkalická fosfatáza 1,37 µkat/l). Během hemodialýzy byla stanovena předběžná diagnóza kalcifylaxe a ihned učiněna terapeutická opatření: hemodialýza prodloužena na 4,5 h, snížena koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku z 1,5 na 1,25 mmol/l, zajištěny denní hemodialýzy, ukončena léčba parikalcitolem, nepodávány přípravky obsahující kalcium, do léčby přidán cinacalcet v počáteční dávce 30 mg jednou denně, pro intoleranci Renagelu lantan karbonát 3 g/den, přerušena substituce železa i.v. Samozřejmě bylo zahájení pečlivé lokální terapie defektu, v tomto případě jsme zahájili aplikaci Hyiodinu s převazy jednou denně.

Během následujících dnů byla vylučována i jiná možná příčina kožního defektu. Bylo provedeno duplexní ultrazvukové vyšetření tepen dolních končetin s nálezem nástěnných kalcifikací bez významných stenóz. ANCA v krevním séru byla negativní. Systémové známky zánětu nízké.

Provedený rentgenogram bérce ukázal výrazné kalcifikace měkkých tkání v dolní polovině bérce, četné defekty měkkých tkání, výrazné cévní arteriální kalcifikace. Skelet intaktní, bez známek osteomyelitidy. Byla zvažována biopsie z defektu, ale pro riziko zhoršení hojení nebyla provedena. Ultrazvukové vyšetření cílené na příštítná tělíska ukázalo dvě hypo- až anechogenní formace bez vnitřní vaskularizace za levým lalokem štítné žlázy o velikosti 6×7×9 mm (0,2 ml) a 5×5×6 mm (0,1 ml). Pro nejasný charakter formací byla provedena aspirace, a to bez nálezu zvýšené koncentrace parathormonu, a dále scintigrafie a SPECT krku a mediastina s ^{99m}Tc-MIBI, také s negativním nálezem.

V průběhu následujících týdnů byl dialyzační režim upravován s cílem korekce fosfatémie a kalcémie do dolní poloviny normálních hodnot. Farmakoterapie byla průběžně upravována – např. po vysazení Mimpari pro suspekt ní intoleranci s následným vzestupem iPTH byla do léčby vrácena malá dávka parikalcitolu (5 µg jednou týdně). Dávka lantan karbonátu (1–3 g/den) byla upravována dle fosfatémií. Denně byly prováděny převazy rány s Hyiodinem, jednou denně byl podáván clindamycin pro infekci v ráně. Popisovaný defekt na bérce dosáhl maxima 3 cm v průměru a k jeho zhojení došlo po dvou měsících intenzivní terapie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kalcifikující uremická arteriolopatie (calcific uremic arteriopathy – CUA; dřívější název kalcifylaxe) se vyskytuje natolik vzácně, že se s ní nefrolog nemusí setkat několik let, což mimo jiné znamená, že mladý nefrolog s ní nemusí mít vlastní zkušenosti vůbec žádné.

Tab. 1 Faktory spojené se vznikem kalcifylaxe

- Chronické selhání ledvin, ESRD (dialýza)
- Ženské pohlaví
- Diabetes mellitus
- Hyperfosfatémie/hyperkalcémie
- Hyperparatyreóza – zvýšené koncentrace PTH
- Hypoparatyreóza – adynamická osteopatie
- Preskripce přípravků s obsahem kalcia, zejména kalciových vazačů (cave: i bez hyperkalcémie)
- Délka dialyzačního léčení (s časem v PDL se riziko zvyšuje)
- Obezita (zejména v případě lokalizace na trupu – tzv. centrální typ, na rozdíl od periferního typu, s lokalizací na končetinách)
- Hypalbuminémie, malnutrice, úbytek hmotnosti
- Deficit proteinu C a/nebo proteinu S
- Zvýšená alkalická fosfatáza
- Antikoagulační warfarinem (inhibice antikoagulačního proteinu, závislého na vitamínu K)

Pokud však nefrolog kalcifylaxi nerozpozná či rozpozná pozdě, neboli pokud v diagnostickém a terapeutickém postupu zaváhá a ztratí čas, může to být pro pacienta fatální. Mortalita CUA se udává 50% (někdy i 80%). Příčinou úmrtí je sepse, která má původ v sekundární infekci nekrotické kůže a podkoží.

Z výše uvedených důvodů je třeba kalcifylaxi mít v povědomí a umět ji rozpoznat. Dále je nutno mít základní představu, jak v běžné praxi postupovat bez zbytečného prodlení, aby naděje na zhojení byla co nejvyšší.

Detailní a aktuální přehled problematiky patogeneze i léčby kalcifylaxe lze získat v recentní literatuře, zčásti i volně dostupné na webu (prostřednictvím www.pubmed.org po zadání autorů práce do vyhledávače; dále viz literaturu níže). Cílem komentáře není tento přehled duplikovat, ale zdůraznit několik důležitých okolností, které velmi pravděpodobně přispěly k úspěšnému vyřešení případu.

Za prvé je to okamžitá diagnostická rozvaha. Hned při prvních klinických příznacích, tj. ještě před manifestací nekrózy kůže a podkoží, bylo na kalcifylaxi pomýšleno. K prvním příznakům kalcifylaxe patří bolest a kožní změny (skvrny, napodobující tzv. livedo reticularis, až následně vznikají kožní ulcerace).

Za druhé – základní, avšak dostatečně široká, terapeutická paleta byla aplikována neprodleně. Byla zintenzivněna na maximum dialyzační strategie z důvodu co nejvyššího odstranění fosfátů a minimalizována kalciová zátěž (snížení koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku, absolutní eliminace přípravků s obsahem vápníku či podporujících pozitivní kalciovou bilanci).

Velká a trvalá pozornost byla věnována aktivitě příštítných tělísek. Po zjištění hyperparatyreózy byla pečlivě rozvažována terapie. Pokud je kalcifylaxe spojena s hyperparatyreózou, je obvykle indikována paratyreoidektomie. V tomto případě však indikována ani provedena nebyla. Sonografický obraz zvětšených příštítných tělísek nebyl příznačný (chybějící vaskularizace),

a ani aspirační punktát suspekci nepotvrdil. Proto byla posílena kombinovaná farmakoterapie. Bohužel ji komplikovala intolerance cinacalcetu (Mimpara), což situaci nepochybně zhoršilo (Mimpara je při kalcifylaxi u hyperparatyreózy velmi užitečná), avšak autoři uspěli s jiným způsobem, jak korigovat hyperparatyreózu. Volba malých dávek paricalcitolu s cílem potlačit tvorbu parathormonu navazovala až poté, co byla zajištěna eliminace fosfátů a i minimalizace přívodu kalcia. K rozhodnutí neprovést paratyreoidektomii pravděpodobně vedl nejen nejednoznačný nález při použití zobrazovacích metod, ale i velké kardiologické riziko (viz kardiologickou anamnézu a komorbiditu pacientky).

Konečně zásadním pro úspěšný průběh byla kvalifikovaná lokální léčba. Obecně lze terapeutické postupy CUA rozdělit do dvou okruhů – metabolická péče a lokální ošetřování. Zde byl použit přípravek Hyiodine (fixní kombinace kyseliny hyaluronové a jódu), s nímž má pracoviště velké zkušenosti v programu hojení ran.

Kalcifylaxe je v současné literatuře natolik dobře dokumentována, že ji lze rozpoznat s velkou pravděpodobností již vizuálně, podle typických kožních lézí. Definitivní průkaz je histologický. Jsou postiženy cévy (arterioly i venuly do průměru 600 μ m), změny zahrnují intimální proliferaci, endovaskulární fibrózu a – co je velmi důležité – i intravaskulární trombotizaci. Autoři si však zjevně byli vědomi toho, že biopsie není bez rizika. Protože postižená tkáň není prokrvená (kalcifylaxe je kompletní nekróza), je po biopsii velké nebezpečí nehojení a další progresi lézí, včetně fatální sekundární infekce. Může se zdát, že bez přesné diagnózy není možná cílená terapie, avšak právě znalost klinických projevů a znalost palety terapeutických opatření může být pro pacienta výhodnější než důraz na exaktní potvrzení diagnózy. Odlišení od vaskulitidy přinese s velkou pravděpodobností negativita autoprotilátek.

Přehled faktorů, dávaných do možné souvislosti s kalcifylaxi, je uveden v tabulce 1. Postup proti vyjmenovaným rizikovým faktorům (aniž však můžeme říci, zda jsou skutečně příčinné), je obecným principem léčby. Jak vyplývá z textu, autoři prakticky všechny tyto okolnosti zkontrolovali a reagovali v případech možné korekce (viz tab. 1).

Kalcifylaxe je velmi závažnou komplikací. V literatuře je obvykle její popis doplněn ilustracemi výrazných nekrotických lézí, neboli aktivními projevy. I když mortalita dle literatury je 50%, sami se podle vlastních zkušeností přikláníme k naději, že druhých 50 % představuje příznivé vyústění neboli zhojení.

Literatura

- Dusilová Sulková S, Válek M. Skin wounds associated with calciphylaxis in end-stage renal disease patients on dialysis. *Nutrition* 2010;26:910–914.
- Rogers NM, Coates PTH. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629–634.
- Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy – pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Long* 2010;3:109–121.
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569–579.

ANCA-asociovaná vaskulitida s torpidním průběhem

**MUDr. Jan Vachek, prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie VFN, Praha**

Uvádíme kasuistiku pacientky s ANCA-asociovanou vaskulitidou s neobyčejně torpidním průběhem, prakticky stálou aktivitou choroby a mnoha relapsy. Nemocná byla léčena veškerou dostupnou terapií, přičemž (prozatím) definitivní účinek přinesla až biologická léčba.

Pacientka (narozena 1968) je od roku 1997 v péči našeho pracoviště pro bioticky prokázanou ANCA-asociovanou vaskulitidu typu Wegenerovy granulomatózy s víceorgánovým postižením (ledviny, plíce, střevo, kožní forma). Renální biopsie byla provedena na jiném pracovišti v červenci 1996 pro rychle

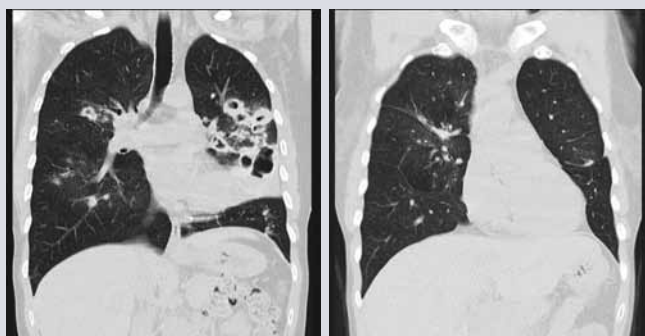
progredující glomerulonefritidu. Po stanovení diagnózy byla nemocná залечена ve standardním indukčním režimu cyklofosfamidem a prednisonem, po němž dosáhla remise, a posléze byla převedena na udržovací léčbu azathioprinem v kombinaci s prednisonem.

Do roku 2004 prodělala celkem tři malé relapsy, které se manifestovaly kožními projevy a anemizací, vždy dobře reagovaly na zvýšení dávky kortikoidů. V dubnu 2004 došlo u pacientky k závažnější reaktivaci onemocnění (kožní změny, anemizace, bolesti dolních končetin v.s. při neuropatii), pro niž byla s účinností zahájena léčba mykofenolát mofetilem.

Po šesti měsících léčby, v říjnu 2004, se přidružil i plicní relaps – při CT vyšetření byl popsán plicní granulom s centrální dutinou a obraz *ground glass opacity* (zastínění charakteru mléčného skla) jako rentgenologický korelát plicní hemoragie. Proto byly opět podány pulsy cyklofosfamidu a injekčních kortikoidů. V lednu 2005 byla nemocná zařazena do studie s deoxyspergualinem s cílem dosažení trvalejší remise, ten byl však po třech pulsech pro gastrointestinální intoleranci vysazen. Nemocná byla opět převedena na prednison a azathioprin, bohužel však na této kombinaci prodělala další plicní relaps. Následující půlrok, do ledna 2006, byla tedy opět léčena indukčním schématem s cyklofosfamidem a kortikoidy.

Po této kúře však došlo spíše k progresi plicního postižení. Bronchoskopickým vyšetřením byla zjištěna zánětlivá iritace, kultivace včetně mykologie vyšly negativní, vzhledem k vysoké hodnotě protilátek proti chlamydiím byla přeléčena doxycyklinem. Zároveň bylo rozhodnuto posílit terapii cyklofosfamidem a podat rituximab. Nemocná na této kombinaci dosáhla remise v březnu 2006, kdy byla převedena na azathioprin.

Po osmi měsících, v listopadu 2006, došlo k dalšímu relapsu s rozvojem artralgií a kožní vaskulitidy a nemocná byla převedena na mykofenolát. V březnu 2007 ukázalo kontrolní CT hrudníku další výraznou progresi plicního postižení, jež si vynutilo další reindukční léčbu cyklofosfamidem. Při ní však nález v plicní a ORL oblasti progredoval. Proto byla zahájena léčba etoposidem (do 6/2007 do 2/2008), pro další progresi plicního postižení byl podán antithymocytární globulin (3/2008). Po dohodě s pneumologem byla provedena bronchoskopie s nálezem kultivační pozitivita MOTT (mycobacteriosis other than tuberculosis; v případě naší pacientky šlo o *M. kansasii*). Byla proto zahájena kúra antituberkulotiky (rifampicin, ethambutol, ciprofloxacin). Následovalo podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v období do července 2008, po níž následoval oční relaps s nutností reindukce kortikoidy a cyklofosfamidem (12/2008).



Obr. 1 a 2 Snímky z CT vyšetření plic – koronární řezy, srovnání nálezu v době relapsu a po účinné reindukci. Snímky laskavě zapůjčila Radiodiagnostická klinika VFN. Obr. 1 (7/2008) ukazuje rozsáhlé plicní postižení – granulomatózní proces v obou plicních křídlech, kdy většina objemnějších granulomů je vlevo; vznikly splýváním drobnějších granulomů. Na obr. 2 (11/2009) jsou patrné rozsáhlé fibrotické změny a granulomy, ale ve srovnání s předchozím snímkem je obraz podstatně zlepšen.

Pro stálou aktivitu onemocnění a opakované relapsy bylo v únoru 2009 rozhodnuto podat biologickou léčbu (monoklonální protilátka alemtuzumab). Následně byla zahájena udržovací terapie mykofenolátem. Došlo k normalizaci kreatininu k téměř normálním hodnotám, normalizaci močového nálezu a stabilizaci CT obrazu plic (obrázek 1 a 2). Stav lze k dnešnímu datu (10/2010) hodnotit jako kompletní remisi.

Závěr

Kasuistika demonstuje případ pacientky s neobyčejně torpidním průběhem onemocnění s prakticky stálou aktivitou a mnoha plicními relapsy bezprostředně ohrožujícími život nemocné pneumoniemi, závažnými infekcemi a respirační insuficiencí. Nemocná byla léčena veškerou dostupnou terapií, přičemž dlouhodobou remisi navodila až biologická léčba. Z dosavadního průběhu onemocnění lze bohužel předpokládat, že kdykoli může dojít k opětovnému relapsu, který si vyžádá podání reindukční léčby. Nebezpečím u nemocné je i značné riziko infekce, dané jednak trvajícím imunosupresí, jednak vysokou kumulativní dávkou různých imunosupresiv užívaných v posledních letech, jež zvyšuje i riziko sekundární neoplazie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Wegenerova granulomatóza byla do začátku 70. let minulého století smrtelným onemocněním se středním dožitím nepřesahujícím jeden rok. Prognóza pacientů se dramaticky zlepšila se zavedením cyklofosfamidu do indukční léčby a dříve akutně smrtící onemocnění se změnilo na chronické onemocnění s opakovanými obdobími remise a relapsů, vyžadující dlouhodobou udržovací a opakovanou indukční terapii. Pětileté dožití pacientů s Wegenerovou granulomatózou (ANCA-asociovanou vaskulitidou) zůstává stále významně nižší než u věkově srovnatelné populace, pacienti ale dnes častěji umírají na infekční komplikace imunosupresivní léčby a kardiovaskulární komplikace (často také alespoň částečně související s léčbou) než na aktivní onemocnění. Pacienti opakovaně léčení cyklofosfamidem mají také významně vyšší riziko malignit, zejména hematologických a karcinomu močového měchýře.

S prodlužující se léčbou přibývá pacientů, kteří cyklofosfamid netolerují (myelodysplazie, vyšší jaterní testy), u nichž má opakované podávání cyklofosfamidu nižší účinnost, a přibývají i pacienti, kteří překročili kritickou kumulativní dávku cyklofosfamidu (30 g/den), jejíž dosažení je spojeno s výrazným nárůstem výskytu sekundárních malignit. Tito pacienti naléhavě potřebují alternativní léčbu, alespoň srovnatelně účinnou s cyklofosfamidem, a pokud možno lépe tolerovanou, nebo alespoň s jiným spektrem nežádoucích účinků.

Popsaná kasuistika naší pacientky ukazuje, jak může být hledání účinné alternativní léčby složité, ale na druhé straně, jak výrazného a dlouhodobého účinku lze i alternativní léčbou dosáhnout.

V současné době lze v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy použít standardně jen cyklofosfamid, azathioprin a methotrexat. Mykofenolát mofetil představuje alternativu azathioprinu pro udržovací léčbu, zdá se však, že jeho účinnost (alespoň v nižších dávkách, které byly použity v nedávno publikované studii IMPROVE), je menší než účinnost azathioprinu. Je tedy pro udržovací léčbu ANCA-asociované vaskulitidy lékem druhé volby vhodným pro pacienty, kteří azathioprin netolerují (hepatotoxicita), u nichž je obtížné nastavit účinnou a bez-

pečnou dávku azathioprinu (pacienti léčeni pro hyperurikémii allopurinolem), nebo pacienty, kteří při léčbě azathioprinem (opakovaně) relabovali.

Účinnou alternativní indukční léčbu představuje navození deplece B-lymfocytů rituximabem. Nedávno publikované studie ukázaly, že rituximab je v indukční léčbě nových pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou stejně účinný jako cyklofosfamid, u pacientů s relapsem onemocnění je dokonce účinnější, v obou případech s krátkodobou a střednědobou toxicitou srovnatelnou s cyklofosfamidem. Naše pacientka byla rituximabem rovněž léčena, účinek léčby byl ale poměrně krátkodobý.

Rozhodujícího významného a dlouhodobého účinku bylo u pacientky dosaženo jinou monoklonální protilátkou – alemtu-

zumabem, která navozuje depleci T-lymfocytů. Širšímu použití alemtuzumabu brání především obavy z jeho toxicity (infekční komplikace, možnost indukce tyreopatií, a dokonce i anti-GBM protilátek). Větší (a převážně pozitivní) zkušenosti s léčbou alemtuzumabem má v současné době jen centrum v Cambridgi, u nás jsme zatím léčili jen pět pacientů.

ANCA-asociovaná vaskulitida je poměrně vzácné onemocnění, jehož diagnostika a léčba by měla být soustředěna do specializovaných center, která mají s diagnostikou i léčbou dostatečné zkušenosti. Národní registr pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou, který v ČR funguje od roku 2010, by měl umožnit, aby vybraní pacienti s tímto onemocněním mohli být v případě komplikovaného průběhu léčeni i novými léky, včetně biologické terapie.

XLVIII. kongres ERA-EDTA

Praha, 23.–26. 6. 2011

Od 23. do 26. června 2011 se v Kongresovém centru Praha bude konat 48. kongres ERA-EDTA, nejvýznamnější setkání evropských nefrologů, kteří se v Praze sejdou po třiceti letech. Očekávání jsou též hosté ze Spojených států amerických, z Číny, Indie, Japonska nebo Egypta.

Členy organizačního výboru jsou prezident ERA-EDTA prof. Gérard M. London, MD, prezident kongresu prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., a sekretář kongresu prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.

Vědecký program byl pečlivě připraven vědeckým výborem tak, aby účastníci získali komplexní pohled především v oblastech akutního onemocnění ledvin, dialyzační léčby a transplantologie. Hlavním cílem je zajištění dalšího vzdělávání odborníků pro danou oblast. Samotnému kongresu bude předcházet jednání pracovních skupin a prezentace posledních výsledků v klinických zkouškách.

STRUČNĚ Z PROGRAMU

Plenární přednášky:

Nefrologie v nespravedlivém světě / Nové koncepce u lupusu / Onemocnění ledvin spojená s uromodulinem

ZE SYMPOSIÍ

AKI:

Prevence AKI / Biomarkery AKI / Ledviny při sepsi / Léčba nahrazující funkci ledvin při AKI / Léky a AKI

Transplantační nefrologie:

Genetika a onemocnění ledvin / Růstové faktory, hormony a ledviny / Komplement a ledviny / Zánět a ledviny / Autoimunita a tolerance / Angiogeneze, vaskulogeneze a lymfangiogeneze

Klinická nefrologie:

Ledviny v těhotenství / Nefrotický syndrom / IgA nefropatie / Diabetická nefropatie / Metabolický syndrom a ledviny

Dialyzační léčba:

Přiměřenost dialyzační léčby / Anémie / Minerální a kostní nemoc při CKD / Role peptidů při urémii

Transplantace:

Transplantační tolerance / Nová imunosupresiva / Inovace v transplantační imunologii / Renální biopsie / Nové standardy v transplantologii / Co by měli o transplantacích vědět všeobecní nefrologové

Cévní onemocnění a ledviny:

Rizikové faktory CKD a CVD / Kardiovaskulární komplikace CKD / Cévní kalcifikace

Všeobecná nefrologie:

Historie nefrologie / Etické otázky