

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IX Číslo 6

prosinec 2011

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

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

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

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

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

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


MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **SV** Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

- *Možnosti použití rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárními chorobami* 86

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Je aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor hlavním mechanismem poškození glomerulů u rychle progredující glomerulonefritidy?* 90
- *Mykofenolát mofetil udržuje remisi lupusové nefritidy lépe než azathioprin* 91
- *Aliskiren snižuje aktivitu sympatického nervového systému a krevní tlak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin* 92
- *Renální denervace: potenciální ovlivnění hypertenze u nemocí ledvin* 93
- *Výpovědní hodnota sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů* 95
- *Kardiorennální syndrom a dekompenzace srdečního selhání: jak zacházet s diuretiky?* 96

KASUISTIKY

- *Nemoc lehkých řetězců (LCDD)* 97
- *Pacientka s IgA nefropatií a těžkou, pravděpodobně sekundární arteriální hypertenzí* 99

REJSTŘÍKY

- *Rejstřík věcný* 100
- *Rejstřík jmenný* 102



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

naš časopis vstupuje rokem 2012 do svého jubilejního desátého ročníku. Za to, že časopis vychází tak dlouho, vděčíme několika faktorům. Na prvním místě je třeba poděkovat sponzorovi časopisu, firmě ROCHE, jmenovitě dr. Houbové a dr. Pikartové; bez jejich podpory by nebylo možno časopis vydávat. Rovněž je třeba poděkovat všem současným i minulým členům redakční rady časopisu, kteří do časopisu neúnavně přispívali ať už komentovanými či přehledovými články. Do časopisu přispěla i řada externistů, v poslední době především komentovanými kasuistikami. A v neposlední řadě je nutné poděkovat Vám, našim čtenářům, za zájem, který časopisu věnujete.

Naším cílem v desátém ročníku je nadále pokračovat v osvědčeném schématu časopisu. Nadále budou vycházet komentované příspěvky popisující v principu původní, recentně vydanou nefrologickou práci v oblasti klinické nefrologie, dialýzy a transplantací ledviny, včetně experimentálního výzkumu. Komentáře představují především subjektivní názor členů vědecké rady na danou problematiku, který vychází především z jejich zkušenosti. Na druhou stranu přehledová sdělení v rubrice *Perspektivy* jsou minireview popisující pokroky v oblasti dosažené v posledních dvou až třech letech. Podobně subjektivní je i komentář k jednotlivým kasuistikám, které od 8. ročníku v časopise vycházejí.

V novém ročníku bychom rádi dostali od Vás, našich čtenářů, co nejvíce zpětnovazebných informací. Uvítáme každý telefonát, e-mail nebo dopis, kde nám sdělíte, co v časopise postrádáte. Také se budeme snažit více začleňovat publikace z oboru dialýzy, protože víme, že tato problematika je blízká většině z Vás. Protože ale chceme časopis nadále profilovat jako postgraduální, bude patřičná pozornost věnována i další nefrologické problematice, která sice nemusí být lékařům dialyzačního střediska tak blízká, nicméně patří do oboru. Jsme rádi, když u atestací z nefrologie zaregistrujeme aktivní čtenáře PGN. Některé informace jsou ve skutečnosti uveřejněny pouze v tomto časopisu, protože jsou tak nové, že se do učebnic zatím nedostaly.

Iménem členů redakční rady *Postgraduální nefrologie* Vám přeji krásné prožití vánočních svátků a vše dobré v novém roce 2012!

Ondřej Viklický
předseda redakční rady PGN

NOVINKY V NEFROLOGII

Možnosti použití rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárními chorobami

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Úvod

Rituximab (RTX) je chimerická monoklonální protilátka obsahující lidskou konstantní oblast protilátky IgG₁ a myši variabilní oblasti těžkého a lehkého řetězce cílené proti molekule CD20. RTX navozuje selektivní depleci CD20+ subpopulace lymfocytů. Deplece B buněk je vyvolávána jejich lýzou na základě komplement-dependentní cytotoxicity, na základě buněčné toxicity závislé na protilátkách nebo na základě signálem zprostředkované apoptózy. CD20 je ideální cílovou terapeutickou strukturou. Jde o povrchový antigen, který je téměř výlučně a vysoce exprimován na B lymfocytech. CD20 je membránově vázaný fosfoprotein o molekulové hmotnosti 33–37 kDa. Nenachází se ve všech vývojových stádiích B buněk. Je přítomen na povrchu tzv. preB buněk a zralých B lymfocytů. CD20 není přítomen na kmenových buňkách, dendritických a dále plazmatických buňkách (Keystone, 2005). Tento fakt spolu s vysokou expresí na povrchu B lymfocytů činí antigen CD20 obzvláště atraktivním pro terapeutickou intervenci. Na jedné straně ani dlouhotrvající deplece B buněk nevedla k významnému poklesu produkce imunoglobulinů (protože plazmatické buňky přezívají), na druhé straně kmenové buňky zajistí po určité době (individuálně, ale převážně po 4–8 měsících) návrat periferních buněk.

Monitorování bezpečnosti léčby RTX je obdobné jako u ostatních cytotoxických/imunosupresivních léčiv. Navíc se doporučuje provádět vyšetření hladiny imunoglobulinů, a to v tříměsíčních intervalech. Monitorování hladiny B buněk není rutinně nutné. Protože RTX je chimerická monoklonální protilátka, byl popsán výskyt antichimerických protilátek (HACA), a to v 9,2 % léče-

ných případů. Ačkoli jsou alergické nežádoucí příhody ve vztahu k HACA protilátkám vzácné, byly popsány případy závažné alergické reakce u pacientů, kde HACA protilátky bránily depleci B buněk. V literatuře byla dále popsána pozdní neutrocytopenie až u 8 % pacientů v rámci kombinované léčby. Proto se doporučuje monitorování krevního obrazu. Zatím nemáme k dispozici žádné bezpečnostní signály týkající se malignit po léčbě RTX, ale je nutné získat další data z registrů biologické léčby (Pavelka, 2007). Mezi možné nežádoucí účinky podávání RTX patří reaktivace virových onemocnění (zejména virových hepatitid, cytomegaloviru a vzácně JC polyoma viru způsobujícího progresivní multifokální leukoencefalopatii – PML).

ANCA asociované vaskulitidy (AAV)

Standardní imunosupresivní léčba kombinací kortikosteroidů s pulsním cyklofosfamidem v indukci a azathioprinem v udržovací léčbě navodí remisi AAV u 70–90 % nemocných. U 30–50 % nemocných na udržovací léčbě ale dochází k relapsu onemocnění. Tito pacienti spolu s těmi, kteří omezeně reagují na podávání cyklofosfamidu nebo u nichž je léčba spojena s vysokou toxicitou, jsou kandidáty pro použití alternativních léčebných postupů.

RTX byl podáván u pacientů s AAV refrakterních na běžnou terapii v několika menších studiích, kde se podařilo eliminaci B lymfocytů RTX (čtyři dávky RTX 375 mg/m² podané v odstupu jednoho týdne, nebo dvě dávky RTX à 1 g podané v odstupu dvou týdnů) úspěšně navodit kompletní, ale často dočasnou remisi onemocnění (Keogh, 2006; Stasi, 2006). Zároveň se ukázalo, že někteří pacienti, zejména pacienti s dominujícím granuloma-

tózním postižením, na RTX odpovídají omezeně (Aries, 2006). Terapie RTX byla obvykle kombinována s podáním pulsů methylprednisolonu či cyklofosfamid. V některých studiích nebyla předchozí imunosupresivní terapie různými cytotoxickými látkami ukončována. RTX může být (a úspěšně byl) podán i opakovaně po obnovení počtu B lymfocytů – zde však hrozí zvýšené riziko tvorby HACA protilátek a protrahovaná hypogamaglobulinémie (Jayne, 2006). Případný relaps onemocnění ale u většiny nemocných nebyl závislý ani na replaci B lymfocytů v periferní krvi, ani na vzestupu titru ANCA protilátek. Předpokládá se totiž, že relaps může být způsoben obnovením aktivity B lymfocytů přímo ve tkáních, což většinou nejsme schopni adekvátně monitorovat (Vos, 2007; Ferraro, 2005).

Jednou z prvních větších studií, která posuzovala efekt různých režimů podání RTX (lymfomový vs. revmatický), byla retrospektivní analýza ze čtyř britských pracovišť (Jones, 2009). Hodnocení se týkalo celkem 65 nemocných s relapsy či trvale aktivní AAV. Střední doba onemocnění před zahájením léčby RTX byla 72 měsíců a medián počtu postižených orgánů byl 2 (1–6). Podání pulsů steroidů a cyklofosfamid spolu s RTX nebylo standardizováno a lišilo se podle zvyklostí pracoviště i aktivity onemocnění u jednotlivých nemocných. Kompletní remise onemocnění bylo dosaženo u 49 pacientů (75 %), partiální remise u 15 nemocných (23 %) a pouze v jednom případě nebyla léčba účinná. Střední doba do dosažení remise byla dva měsíce. Léčba umožnila snížení průměrných denních dávek prednisonu z 12,5 na 9 mg a ukončení stávající imunosupresivní léčby u 62 % pacientů. Druhý či další cyklus léčby RTX obdrželo 38 nemocných, přičemž v 27 případech byl indikací relaps (střední doba do relapsu byla 11,5 měsíce) a v šesti případech byl podán preemptivně. Opakované podání RTX vedlo k tomu, že 32/38 nemocných mělo dlouhodobou remisi. S ohledem na skutečnost, že RTX byl podáván u silně předléčených nemocných, byl výskyt infekčních či jiných závažných komplikací poměrně malý.

V loňském roce byly publikovány dvě větší, multicentrické studie, které se snažily posoudit účinnost RTX i v indikaci indukční léčby AAV – evropská studie RITUXVAS (Jones, 2010) a americká studie RAVE (Stone, 2010). Ve studii RITUXVAS (otevřená, randomizovaná) byl RTX použit jako indukční léčba u nově diagnostikovaných AAV s těžkým renálním postižením (vstupní průměrná GFR byla 18 ml/min/1,73 m²): 33 nemocných bylo randomizováno k léčbě RTX v dávce 375 mg/m² celkem 4× v týdenním intervalu spolu se dvěma pulsy i.v. cyklofosfamid v 1. a 3. týdnu; 11 nemocných bylo v kontrolní skupině léčené i.v. pulsy cyklofosfamid po dobu 3–6 měsíců, která byla následována podáváním azathioprinu jako udržovací léčby. Primárním cílem byla trvalá remise onemocnění ve 12. měsíci od randomizace. Trvalé remise bylo dosaženo u 76 % nemocných léčených RTX a 82 % léčených cyklofosfamidem ($p = 0,68$). Obě skupiny měly srovnatelný výskyt závažných nežádoucích účinků či úmrtí. Do studie RAVE (randomizovaná, dvojité slepá) bylo zařazeno 197 nemocných s AAV, a to jak nově diagnostikovaných, tak relabujících. RTX byl podáván v dávce 375 mg/m² celkem 4× v týdenním intervalu, cyklofosamid v kontrolní větvi se aplikoval perorálně v dávce 2 mg/kg/den. Ani v jedné větvi nebyla podávána udržovací imunosuprese a steroidy byly rychle detrahovány. Primárním cílem studie byla remise šest měsíců po randomizaci bez použití steroidů, jehož dosáhlo 64 % nemocných ve větvi s RTX a jen 53 % ve větvi s cyklofosfamidem ($p < 0,001$). RTX byl účinnější než cyklofosamid i v dosažení remise u podskupiny relabujících onemocnění (67 % vs. 42 %; $p = 0,01$), srovnatelně

účinný pak byl v léčbě podskupin s těžkým renálním postižením či krvácením do plic. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný.

Jaká jsou tedy na základě výše zmíněných studií doporučení pro léčbu AAV pomocí RTX? Odpověď na tuto otázku přinesla práce Guerry a spol. z letošního roku (Guerry, 2011). U nově diagnostikovaných AAV je použití RTX preferováno tam, kde není možné podat cyklofosamid. V této indikaci byla léčba RTX a cyklofosfamidem srovnatelná v počtu navozených remisí. V léčbě refrakterních či relabujících AAV byla léčba RTX účinnější než léčba cyklofosfamidem (studie RAVE) a byla schopna navodit remisi až u 80 % nemocných. Proto u této skupiny nemocných by měla být léčba RTX preferována. V případě léčby relabujících forem AAV s postižením v ORL oblasti bývá odpověď opožděná a doporučuje se vyčkat efektu léčby až po dvou cyklech RTX (tedy nejméně po šesti měsících léčby). Zvolený léčebný režim (lymfomový vs. revmatický) nemá vliv na procento navozených remisí. Preemptivní podávání 1 g RTX pravidelně po šesti měsících bez ohledu na supresi B lymfocytů se doporučuje u velmi rizikových a opakovaně relabujících nemocných a je spojeno s menším výskytem relapsů (10 % v porovnání se 73 % ve skupině bez opakovaného podání). Shrnutí těchto doporučení je možné najít v české verzi na webu: www.mojemedicina.cz.

Systémový lupus erythematoses (SLE) a lupusová nefritida (LN)

Podávání RTX u nemocných se SLE se zdá být opodstatněným zejména proto, že jedním z rysů onemocnění je ztráta tolerance B lymfocytů s následnou tvorbou protilátek (Kazkaz a Isenberg, 2004). První pilotní práce zkoušely podávání RTX v různých dávkách a režimech, přičemž nesetrala odpověď na léčbu spočívala zejména v klinickém zlepšení kožních a kloubních obtíží, imunologická odpověď byla většinou velmi malá a nekonzistentní (Anolik, 2002). RTX se zkoušel především u nemocných s refrakterními formami onemocnění, kteří byli rezistentní na jinou dříve podávanou léčbu (Smith, 2006). Účinek léčby, někdy opakované, byl většinou dobrý a v některých sděleních byl dokumentován i zlepšením histologických nálezů (Melander, 2009). V této práci hodnotili výzkumníci účinnost podávaného RTX celkem u 20 nemocných: 12 z nich mělo refrakterní onemocnění, šest relabujících a ve dvou případech šlo o léčbu první linie. Devět nemocných podstoupilo rebiopsii ledvin, kdy u všech došlo k poklesu indexu aktivity (z 9 na 2,5), a to i přesto, že laboratorně nebylo u některých remise dosaženo. Pozitivem léčby bylo i významné snížení dávek steroidů (z 0,7 mg/kg/den na 0,1 mg/kg/den). Důležité bylo, že i u skupiny non-responderů bylo možné steroidy snížit, a to zhruba na polovinu iniciační dávky.

Problémem opakované léčby u nemocných se SLE se zdá být větší výskyt HACA protilátek a PML než u jiných diagnóz, což je dáváno do souvislosti s větší komorbiditou těchto nemocných (Driver, 2007). Protilátková odpověď na podání RTX je variabilní, většinou se pozoruje pokles titru či vymizení antinukleosomových, anti-dsDNA, anti-C1q a ACLA protilátek, naopak nezměněný bývá titr ANAb či ENA protilátek.

Asi největším zklamáním v poslední době byly závěry studie LUNAR (LUPus Nephritis Assessment with Rituximab), která měla za cíl ukázat lepší odpověď LN na léčbu kombinací RTX a mykofenolát mofetilu oproti samotnému mykofenolátu (Zpravodaj ASN 2009; nepublikovaná data). Šlo o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do níž bylo zařazeno 144 nemocných s proliferativními formami LN (třída III a IV). Nemocní

s těžší renální dysfunkcí nebyli zařazováni ($GF < 25 \text{ ml/min}$). Primární sledovaný ukazatel studie v 52. týdnu (renální odpověď – kompletní či partiální remise LN) byl dosažen u 57 % nemocných léčených kombinací s RTX a u 45,9 % nemocných léčených mykofenolátem. Remise tedy dosáhlo o něco více nemocných léčených RTX, ale rozdíl mezi skupinami nebyl významný. Pokud se skupiny rozdělily podle etnika, pak se ukázalo, že nejmenší rozdíl v počtu navozených remisí byl u bělošské populace (52,6 % u RTX s mykofenolátem, 50 % u samotného mykofenolátu), naopak nejvíce z léčby RTX profitovala populace Afroameričanů (70 % remisí u RTX s mykofenolátem, 45 % u samotného mykofenolátu). Skupina s RTX byla také na konci studie léčena menšími udržovacími dávkami steroidů než skupina na mykofenolátu (10,9 mg vs. 12,9 mg prednisonu). Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný. Celkem došlo ke dvěma úmrtím; jednou to byla sepsa a jednou pneumonitida. K podobných závěrům dospěla i studie EXPLORER, která sledovala účinek podávání RTX u nemocných se středně a vysoce aktivním SLE bez renálního poškození (Merrill, 2010). Efekt přidaného RTX na parametry aktivity onemocnění (BILAG) nebyl celkově větší, než byl efekt původně podávané léčby. I zde se ale ukázala lepší účinnost RTX u Afroameričanů a Hispánců v porovnání s bělošskou populací.

Některá kasuistická sdělení se zabývají i možností použití RTX v léčbě primárního či sekundárního antifosfolipidového syndromu či v léčbě Sjögrenova syndromu (Hughes, 2009). Výsledky ale nejsou přesvědčivé a je potřeba si počkat na závěry větších studií.

Minimální změny glomerulů (MCN) a fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

Zprávy o účinnosti RTX u idiopatického nefrotického syndromu (NS) pocházejí zejména z pediatrické literatury, kdy se autoři pokoušeli léčit dětské pacienty s opakovanými relapsy onemocnění. Opodstatnění měla tato léčba zejména tehdy, když nemocní předlčení celou řadou imunosupresiv měli další komplikace, jako např. autoimunní hemolytickou anémii či trombocytopeniickou purpuru (Benz, 2004). Práce Peterse a spol. popisovala nekonzistentní účinek podávání RTX u čtyř adolescentů, kteří byli léčeni pro refrakterní MCN, FSGS a v jednom případě pro rekurenci FSGS po transplantaci ledviny. Ve dvou případech (MCN a FSGS) nebyl účinek jednorázového podání RTX prokázán (Peters, 2008). V jednom případě FSGS stačila na navození remise jedna dávka RTX. U nemocného po transplantaci ledviny bylo jednorázové podání RTX přechodné a vyžádalo si pokračování dalšího podávání. Odpověď na léčbu byla odlišná i přesto, že u všech nemocných byla navozena kompletní deplece $CD19+$ buněk. Nedostatečný účinek jedné dávky RTX potvrzuje i jiná práce u čtyř nemocných s FSGS či MCN (Kari, 2011). Naopak v práci japonských autorů došlo k remisi NS u 10 nemocných již po podání jedné série RTX (Fujinaga, 2010). Tato skupina nemocných ale na rozdíl od předcházejících pacientů v řadě případů pokračovala v léčbě cyklosporinem A a RTX byl přidán jako doplňující léčba. Asi neobjektivnější zhodnocení účinnosti léčby RTX u pediatrických nemocných lze nalézt v práci iniciované International Paediatric Nephrology Association (Prytula, 2010). Zde byl na řadu pediatrických pracovišť rozeslán dotazník vyhodnocující účinek podávání RTX u nemocných s idiopatickým NS. Použití RTX bylo rozděleno do tří skupin: 1. skupina steroid-dependetních a frekventně relabujících NS, 2. skupina steroid-rezistentních NS a 3. skupina recidivy NS po transplantaci ledviny. Pozitivní efekt na podání RTX byl

zaznamenán u 82 % nemocných ve skupině 1 (z celkem 28 referovaných nemocných), u 44 % ve skupině 2 (z 27 nemocných) a u 60 % ve skupině 3 (z 15 nemocných). Autoři zde spekulují, že účinek RTX ve skupině 3 mohl být pozitivně zkrácen podáváním současné imunosuprese po transplantaci ledviny. Celkem bylo zaznamenáno 27 % nežádoucích účinků.

Multicentrická studie z Indie zahrnovala 57 nemocných s idiopatickým NS (33 nemocných steroid-rezistentních, SRNS; 24 nemocných steroid-dependetních, SDNS) (Gulati, 2010). Po šesti měsících od podání RTX byla jakákoli forma remise zaznamenána u poloviny nemocných s SRNS; po 1,5 roce byla kompletní remise pozorována u 7/33 nemocných a partiální u 8/33 nemocných. U skupiny se SDNS byl účinek léčby dle očekávání lepší: 83,3 % nemocných mělo nějakou formu remise po 12 měsících od podání a u 71 % pacientů remise přetrvávala ještě dalších 16 měsíců. U této skupiny pacientů došlo ke snížení počtu relapsů o 3,9 epizod/pacienta/rok.

Celkově lze tedy konstatovat, že poměrně pozitivní vliv léčby RTX lze očekávat u SDNS, a to dokonce po podání jedné série léčby. U SRNS je účinek léčby menší a lze předpokládat nutnost jeho opakovaného podání.

Membranózní glomerulonefritida

Idiopatická membranózní glomerulonefritida (MGN) odpovídá na standardní léčbu v 60–70 % případů, ale existuje řada nemocných s refrakterním průběhem onemocnění, kteří nereagují ani na podávání alkylačních cytostatik, ani na léčbu kalcineurinovými inhibitory. První zprávy o pozitivním efektu RTX u MGN přišly od skupiny kolem G. Remuzziho (Remuzzi, 2002; Ruggenti, 2003), kteří prokázali, že podávání RTX v lymfomovém režimu snížilo proteinurii o 65–70 % do 20 týdnů po léčbě spolu se vzestupem sérového albuminu o 31 %. Postupně se objevovaly další práce, které tento efekt potvrzovaly. Dvouletá studie z Rochesteru srovnávala oba režimy podávání RTX – lymfomový ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ v týdenním intervalu) či revmatický ($2 \times 1 \text{ g}$ ve čtrnáctidenním intervalu); u obou pak byla podávána pre-emptivní dávka 1 g po šesti měsících bez ohledu na subpopulace lymfocytů (Fervenza, 2010). Oba režimy byly srovnatelně účinné, proteinurie poklesla v celém souboru z průměrných 11,9 g/den na 4,2 g/den ve 12. měsíci a na 2,0 g/den ve 24. měsíci sledování. Celkově se také zlepšila GF z 72,4 na 88,4 ml/min. Práce také ukázala, že ani vstupní, ani průběžné hodnocení subpopulací lymfocytů (resp. počet $CD19+$ buněk) nebylo prediktorem odpovědi na léčbu. Naopak dobrým markerem k monitoraci účinnosti léčby by mohla být přítomnost anti- PLA_2R protilátek (protilátky proti M-typu receptoru fosfolipázy A_2). Ve studii Becka a spol. bylo prokázáno, že nemocní se vstupní pozitivitou a následným vymizením anti- PLA_2R protilátek po léčbě RTX měli lepší terapeutickou odpověď na léčbu: u 59 % byla navozena kompletní a u 88 % partiální remise onemocnění, zatímco u skupiny s přetrvávající pozitivitou protilátek byla remise v 0 %, resp. ve 33 % případů (Beck, 2011). Pokles anti- PLA_2R protilátek navíc předcházel poklesu proteinurie, takže mohl být použit i jako indikátor předpokládané odpovědi na léčbu a rozhodování o tom, zda v léčbě pokračovat, či ne. Zdá se, že RTX je účinný i v léčbě recidivy MGN, která vznikla v transplantované ledvině u nemocných s terminálním renálním selháním (Sprangers, 2010). Ta se v daném souboru nemocných vyskytla u 44 % nemocných s mediánem času do recidivy 13,6 měsíce. U všech nemocných léčených RTX bylo dosaženo minimálně stabilizace onemocnění či redukce proteinurie.

Glomerulonefritidy s depozicí monoklonálních imunoglobulinů

Pozitivní efekt RTX na regresi NS byl pozorován v několika kasuistických sděleních u nemocných s kryoglobulinemickou nefritidou, kteří měli současně HCV infekci a lymfom, ale i u membranoproliferativní non-kryoglobulinemické nefritidy, kde byla v renální biopsii detekována depozice monoklonálních Ig, zejména IgG₃ (Guiard, 2011). Do této studie byli zahrnuti i nemocní s MGN, u nichž byl detekován monoklonální paraprotein IgG₁. Jen u 9/26 nemocných v souboru byla monoklonální gamapatie součástí hematologické malignity (mnohočetný myelom, lymfom). Velká část nemocných, kteří byli refrakterní na standardní léčbu, odpověděla kompletní remisí nefrotického syndromu po podání RTX.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

RTX našel své uplatnění i u poměrně vzácných onemocnění, jako je TTP, zejména u jejich získaných forem, kde klíčovou roli hraje přítomnost protilátek proti ADAMTS13 faktoru (proteáza, která je nezbytná ke štěpení multimerů vonWillebrandova faktoru na monomery). Jen asi 30 % TTP je idiopatických, zbytek je navozen léky, přítomností jiných onemocnění (malignity, autoimunitní choroby) či souvisí s graviditou. Přestože většina případů TTP reaguje na léčbu infuzemi plazmy či výměnnými plazmaferézami, zůstává stále velká skupina nemocných, kde je onemocnění refrakterní na tuto léčbu nebo relabuje po jejím ukončení. Právě u refrakterních či relabujících forem TTP, kde závažný nedostatek ADAMTS13 je navozen vznikem protilátek proti němu, se využívá podávání RTX, i když jeho mechanismus účinku není zcela jasný. Metaanalýza Elliottové a spol. (Elliott, 2009) vyhodnocovala účinek RTX podávaného celkem u 73 nemocných, kteří splnili kritéria imunitně navozeného TTP refrakterního na léčbu. Celkem 95 % pacientů dosáhlo kompletní remise onemocnění během několika týdnů (medián počtu dnů do dosažení remise byl v jednotlivých studiích 11–35 dní). Obvykle se pokračovalo v provádění plazmaferéz, RTX byl podáván bezprostředně po proceduře. RTX byl podáván v klasickém lymfomovém protokolu, celkem čtyři týdny po sobě. Dlouhodobou účinnost léčby je ale nutno hodnotit opatrně, jelikož medián sledování pacientů byl jen 10 měsíců. Léčba byla tolerována dobře, ale u tří nemocných došlo k závažným infekčním komplikacím (reaktivace virových onemocnění). Na potvrzení pozitivního efektu podávání RTX u TTP je nutno ale vyčkat větších, randomizovaných studií (v současné době probíhá nábor do studie STAR).

Závěr pro klinickou praxi

RTX si již našel své místo v léčbě některých glomerulopatií. Nezpochybnitelnou roli má v léčbě relabujících a refrakterních forem AAV. Podobně je tomu i u nemocných s LN, závěry větších studií ale u této diagnózy nejsou tak přesvědčivé. U některých glomerulonefritid si své místo stále hledá. Dá se říci, že jeho použití je slibné v léčbě SDNS, MGN s pozitivitou anti-PLA₂R protilátek či u TTP s přítomností protilátek proti faktoru ADAMTS13. Lze očekávat, že lepší pochopení etiopatogeneze některých glomerulárních onemocnění zvýší pravděpodobnost užívání RTX, který vede k účinné depleci CD20+ B lymfocytů.

Literatura

Anolik JH, Campbell D, Felgar R, et al. B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus (SLE): phase I/II trial of rituximab (Rituxan) in SLE. *Arthritis Rheum* 2002;46:S289.

Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006;65:853–858.

Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA₂R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *A Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–1550.

Benz K, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:794–797.

Driver CB, Ishimori M, Weismann MH. The B cell in systemic lupus erythematosus: a rational target for more effective therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1374–1381.

Elliot MA, Heit JA, Pruthi RK, et al. Rituximab for refractory and/or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and systematic review of the literature. *Eur J Hematol* 2009;83:365–372.

Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy – B cells are present in new pathological lesions despite persistent „depletion” of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3030–3032.

Fervenza FC, Abraham RS, Erikson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188–2198.

Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010;25:539–544.

Guerry MJGJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatol* 2011, online May 25.

Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1609–1616.

Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *CJASN* 2010;5:2207–2212.

Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: the state of art. *Lupus* 2009;18:639–644.

Jayne D. What place for the new biologics in the treatment of necrotizing vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 41):S1–5.

Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–2168.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.

Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(5):733–737.

Kazkaz H, Isenberger D. Anti B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:398–402.

Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatol* 2005;44 (Suppl 2):ii8–ii12.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180–87.

Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *CJASN* 2009;4:579–587.

Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222–233.

Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2007;5: 440–447.

Peters HPE, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Netherl J Med* 2008;66:408–415.

Prytula A, Lijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:461–468.

Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–924.

Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851–1857.

Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970–2982.

Sprangers B, Lefkowitz I, Cohen SD, et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:790–797.

Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatol* 2006;45:1432–1436.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.

Vos K, Thurlings RM, Wijnbrandts CA, et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3909–3918.

Je aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor hlavním mechanismem poškození glomerulů u rychle progredující glomerulonefritidy?

Bolée G, Flaman M, Schordan S, et al. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Nat Med* 2011; doi:10.1038/nm.2491

Neléčená rychle progredující glomerulonefritida (RPGN) je charakterizována rychlou ztrátou renální funkce s vývojem terminálního selhání ledvin během několika týdnů. Histologicky je pro rychle progredující glomerulonefritidu typická tvorba glomerulárních srpků s akumulací makrofágů a T lymfocytů a proliferací parietálních epitelových buněk. Molekulární mechanismy vzniku a progresu srpků byly až donedávna nejasné.

HB-EGF (heparin-vázající epidermální růstový faktor) je člen rodiny epidermálních růstových faktorů (kam patří také EGF, TNF α , amfregulin, epiregulin a betacellulin), který se váže ke dvěma typům receptoru pro EGF (EGFR – ErbB1 a ErbB4). Již dříve byla prokázána zvýšená exprese HB-EGF v mesangálních a epitelových buňkách u experimentální anti-GBM nefritidy u potkanů (Feng et al., 2000), s výjimkou přechodné změny glomerulární perfuze a filtrace ale nebyly prokázány nepříznivé důsledky zvýšené exprese HB-EGF na průběh onemocnění. HB-EGF může být produkován i endotelovými buňkami, makrofágy či CD4 pozitivními T lymfocyty pod vlivem prozánětlivých cytokinů (IL-1 β nebo TNF α). Makrofágy i T lymfocyty přitom hrají u RPGN důležitou roli ve vývoji glomerulárních srpků.

V komentované průlomové práci ukázali autoři v modelu anti-GBM nefritidy u potkanů, že u RPGN dochází velmi časně (již 4. den po podání nefrotoxického séra) ke zvýšené tvorbě HB-EGF v podocytech i parietálních epitelových buňkách, a to ještě před vznikem srpků. Zvýšená exprese HB-EGF byla následována zvýšenou fosforylací receptoru pro EGF (ErbB1), které bylo možno předejít buď vyřazením genu pro HB-EGF, nebo podáním inhibitorů pro EGFR specifické tyrosinkinázy (AG1478).

Podocyty, které se normálně chovají jako terminálně diferencované a neproliferující buňky, získávají u RPGN jiný, tzv. migrující fenotyp, který jim umožňuje pohyb po glomerulární bazální membráně, vazbu k parietálním epitelovým buňkám (tvorbu adheze) a proliferaci. Nedávno bylo prokázáno, že podocyty přispívají k tvorbě srpků i u lidí s RPGN (Thorner et al., 2008). Zvýšená exprese HB-EGF vedla v komentované studii k reorganizaci aktinového cytoskeletu podocytů a zvýšené mobilitě podocytů. Rovněž tyto fenotypové změny podocytů bylo možno výrazně omezit vyřazením genu pro HB-EGF nebo bloádou fosforylace EGFR AG1478 nebo bloádou intracelulárních mechanismů spojených s aktivací EGFR, zejména inhibicí PI3kinázy a p38 MAPkinázy (a její aktivace kinázou MEK1).

U myši s vyřazeným genem pro HB-EGF nedocházelo k aktivaci receptoru pro EGF a průběh RPGN byl výrazně mírnější (výrazně menší histologické změny v glomerulech, menší albuminurie, menší vzestup urey, lepší přežití). I když může být HB-EGF produkován také makrofágy a T lymfocyty, zvýšená produkce HB-EGF u RPGN byla glomerulárního původu, protože vyřazení systémové produkce

HB-EGF letálním ozářením kostní dřeně nemělo na průběh anti-GBM nefritidy u potkanů žádný významný vliv. Efekt HB-EGF byl specifický, protože vyřazení jiných aktivátorů receptoru pro EGF (TNF α a epiregulinu) nemělo na průběh anti-GBM nefritidy u potkanů žádný vliv.

Také přechodné (kondicionální) vyřazení genu pro EGFR specificky v podocytech výrazně zmírnilo u potkanů průběh anti-GBM indukované RPGN (méně srpků, menší albuminurie, menší vzestup urey a dramatické zlepšení přežití).

Průběh RPGN, včetně histologických změn, bylo možno příznivě ovlivnit i farmakologickou bloádou na EGFR závislé tyrosinkinázy AG1478 nebo erlotinibem, a to jak při preventivním podávání, tak dokonce i čtyři týdny po indukci experimentální RPGN. Naproti tomu fúze pedicel podocytů u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů je zřejmě na aktivaci EGFR nezávislá, proteinurii indukovanou lipopolysacharidem (experimentální model minimálních změn glomerulů) podávání erlotinibu neovlivnilo.

Aktivace HB-EGF a zvýšená fosforylace receptoru pro EGF v modelu anti-GBM nefritidy u potkanů neznámá pochopitelně, že stejné mechanismy musejí hrát roli i v patogenezi RPGN u lidí. Autoři komentované práce ale prokázali, že exprese HB-EGF je výrazně zvýšena i v glomerulárních srpcích u lidí s různými typy RPGN, ale zůstává nezvýšena u jiných typů glomerulonefritidy, je tedy pro tvorbu srpků specifická.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná práce tedy přesvědčivě ukazuje, že zvýšená exprese HB-EGF a zvýšená fosforylace receptoru pro EGF může být rozhodujícím mechanismem vzniku a progresu glomerulárních srpků u různých forem rychle progredující glomerulonefritidy. Inhibice fosforylace receptoru pro EGF by tak mohla být mnohem specifičtější a potenciálně účinnějším způsobem léčby rychle progredující glomerulonefritidy i u lidí. Kromě relativně nespecifické inhibice EGFR erlotinibem by bylo možno také o něco specifičtěji blokovat vznik aktivního HB-EGF z jeho prekursoru pro-HB-EGF metalloproteinázami z rodiny ADAM (Harris, 2011).

Počínající porozumění patologickým procesům, které probíhají v ledvinách u různých typů glomerulonefritidy na molekulární úrovni, umožnilo např. pochopit, že účinek kortikoidů nebo cyklosporinu na ledviny není (alespoň u některých glomerulárních chorob) podmíněn jejich účinkem imunosupresivním. Identifikace patogenních anti-PLA2R protilátek u idiopatické membranózní nefropatie ukazuje na již ověřenou možnost léčit toto onemocnění deplecí B lymfocytů. Vysvětlení mechanismů, jimiž podocytární mutace nefrinu, podocinu a TRPC6 podporují vývoj nefrotické proteinurie, dává šanci, že inhibice TRPC6 může zmírnit progresi fokálně segmentální glomerulosklerózy. Podobně se nabízí interferovat s nedávno identifikovanými permeabilitními faktory (suPAR či angiopoetin-like peptid 4), např. podáním monoklonálních protilátek, které by je mohly vyvázat.

Komentovaná studie naznačuje, že bychom mohli být překvapivě blízko identifikaci klíčových molekulárních mechanismů vývoje srpkovité glomerulonefritidy. Pokud by se prokázalo, že tento mechanismus hraje klíčovou roli i u lidí s RPGN, bylo by možno použít již existující inhibitory fosforylace EGFR (např.

erlotinib) a rychle přejít k potřebným studiím s inhibicí tohoto mechanismu u lidí.

Literatura

Feng L, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor contributes to reduced glomerular filtration rate during glomerulonephritis in rats. *J Clin Invest* 2000;105:341–350.
Harris R. EGFR signaling in podocytes at the root of glomerular disease. *Nat Med* 2011;17:1188–1199.

Thorner PS, Ho M, Eremina V, et al. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:495–502.

Mykofenolát mofetil udržuje remisi lupusové nefritidy lépe než azathioprin

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–1895.

Léčbu lupusové nefritidy lze rozdělit na indukční (s cílem dosáhnout remise onemocnění) a udržovací (s cílem udržet remisi a zabránit relapsům a progresi onemocnění). V udržovací léčbě byla zatím nejčastěji doporučována perorální léčba azathioprinem či mykofenolátem obvykle se současným podáváním nízkých dávek kortikosteroidů. Studie ALMS (Aspreva Lupus Management Study) neprokázala u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (třídy III, IV a V) významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti indukční léčby mykofenolátem a intravenózními pulsy cyklofosfamidů (Appel et al., 2009).

V komentované udržovací fázi studie byli pacienti, kteří klinicky odpověděli na 24týdenní léčbu mykofenolátem nebo cyklofosfamidem, randomizováni v poměru 1 : 1 k udržovací léčbě mykofenolátem (1 g 2× denně) nebo azathioprinem (2 mg/kg váhy denně) a sledováni po dobu 36 měsíců. U pacientů, kteří netolerovali uvedené dávky mykofenolátu a azathioprinu, bylo možno dle tolerance snížit dávku mykofenolátu až na 1 g denně a azathioprinu na 50 mg denně. V rámci protokolu bylo tolerováno i přechodné (na dobu maximálně 14 dnů) vysazení obou léků na dobu ne delší než 14 dní. Změna dávků inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II nebo nesteroidních antirevmatik musela být odsouhlasena monitorem studie.

Primárním sledovaným parametrem byla doba do selhání léčby, která byla hodnocena jako doba do prvního výskytu smrti, terminálního selhání ledvin (vyžadujícího náhradu funkce ledvin), trvalého zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, renálního relapsu (proteinurického nebo nefritického), nebo potřeby záchranné léčby (kortikosteroidy, plazmaferézou, intravenózními imunoglobuliny nebo imunosupresivy nespecifikovanými v protokolu studie) při exacerbaci nefritidy nebo při progresi renální insuficience. Proteinurický relaps byl definován jako zdvojnásobení poměru protein/kreatinin v moči a/nebo proteinurie, nefritický relaps byl definován jako vzestup sérové koncentrace kreatininu minimálně o 25 % a současně buď zdvojnásobení proteinurie (minimálně na 2 g/24 h), nebo nové objevení hematurie, nebo nové zjištění buněčných válců v moči. Kompletní remise byla definována jako proteinurie < 500 mg/24 h, negativní hematurie, nepřítomnost buněčných válců v moči a zlepšená nebo stabilní sérová koncentrace kreatininu ± 25 % vstupních hodnot.

Do udržovací fáze studie bylo zařazeno 227 pacientů (72 z Asie, 60 z Latinské Ameriky, 47 ze Severní Ameriky, 40 z Evropy, 5 z jižní Afriky a 3 z Austrálie). Následně bylo 116 pacientů randomizováno k léčbě mykofenolátem a 111 k léčbě azathioprinem. Sledování

trvající 36 měsíců ukončilo 127 pacientů (55,9 %), 73 (62,9 %) v mykofenolátové větvi a 54 (48,6 %) v azathioprinové větvi. Hlavními důvody pro vysazení byly v obou případech nežádoucí účinky léků a relaps onemocnění. Průměrná dávka mykofenolátu byla 1,87 ± 0,43 g, průměrná dávka azathioprinu byla 119,7 ± 47,91 mg. Zhruba 90 % pacientů dostávalo v průběhu studie prednison v dávce maximálně 10 mg denně.

Doba do selhání léčby byla statisticky signifikantně delší u pacientů léčených mykofenolátem než u pacientů léčených azathioprinem (relativní riziko 0,44). Selhání léčby se vyskytlo u 16,4 % pacientů léčených mykofenolátem a u 32,4 % pacientů léčených azathioprinem. Efekt byl konzistentní bez ohledu na typ indukční léčby, rasu a geografickou oblast a přetrvával i po korekci na sérovou koncentraci kreatininu a odhadovanou glomerulární filtraci na konci indukční léčby.

Mykofenolát byl také lepší než azathioprin v jednotlivých sledovaných parametrech selhání terapie: čas do renálního relapsu (relativní riziko 0,5 – renální relaps se vyvinul u 12,9 % na mykofenolátu a 23,4 % pacientů na azathioprinu) i čas do záchranné léčby (relativní riziko 0,39 – záchranná léčba byla podána u 7,8 % pacientů na mykofenolátu a u 17,9 % pacientů na azathioprinu) byl ve skupině s mykofenolátem významně delší než ve skupině s azathioprinem. Renální selhání se nevyvinulo v průběhu sledování u žádného pacienta na mykofenolátu a jen u tří pacientů na azathioprinu, k trvalému zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u jednoho pacienta na mykofenolátu a u pěti pacientů na azathioprinu (vzhledem k malému počtu nebyl tento rozdíl statisticky významný). Extrarenální relapsy se vyskytly v obou skupinách stejně často (6,9 % vs. 6,3 %). Pacienti léčení azathioprinem měli v průběhu sledování nižší hodnoty C3 a trend k vyšším titrům anti-ds-DNA protilátek, tedy zřejmě o něco vyšší imunologickou aktivitu onemocnění.

Kompletní remise dosáhlo na konci indukční fáze studie jen 8,6 % pacientů léčených mykofenolátem a 8,1 % pacientů léčených cyklofosfamidem, v průběhu udržovací léčby se pacienti dále zlepšovali a kompletní remise nakonec dosáhlo 62,1 % pacientů v mykofenolátové větvi a 59,5 % pacientů ve větvi azathioprinové.

Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách stejný: infekce se vyskytly u 79,1 % pacientů na mykofenolátu a u 78,4 % pacientů na azathioprinu, závažné infekce se vyskytly u 9,6 % pacientů na mykofenolátu a u 11,7 % pacientů na azathioprinu. Podíl pacientů, u nichž došlo v důsledku nežádoucích účinků k vysazení léčby, byl statisticky významně vyšší v azathioprinové skupině než ve skupině mykofenolátové (39,6 % vs. 25,2 %). Během sledování zemřel pouze jeden pacient na azathioprinu (dopravní nehoda) a vyskytl se jen jeden nádor (karcinom děložního čípku *in situ*), rovněž na azathioprinu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V udržovací léčbě lupusové nefritidy byl dlouho doporučován protokol amerického National Health Institute, dle něhož se i v udržovací (dvoutleté) fázi pokračovalo v podávání pulsů cyklofosfamidů, ale v dlouhých, obvykle tříměsíčních intervalech. Teprve poměrně nedávno bylo prokázáno, že perorální léčba mykofenolátem i azathioprinem má lepší výsledky (Contreras et al., 2004).

Ve zcela recentně publikované otevřené studii MAINTAIN u 105 převážně bělošských (79 %) pacientů s lupusovou nefritidou léčených v indukční fázi nízkými dávkami intravenózního cyklo-

fosfamidu dle protokolu EURO-LUPUS nebyl v udržovací léčbě ve výskytu relapsu mezi mykofenolátem (18,9 %) a azathioprinem (25 %) statisticky významný rozdíl (Houssiau et al., 2010).

Rozdíly mezi studií MAINTAIN a ALMS lze částečně vysvětlit rozdíly v etnicitě (odpověď na mykofenolát byla lepší u černošské než u bělošské populace – Houssiau, 2011). Jedním z důvodů, proč rozdíl ve výskytu relapsů mezi mykofenolátem a azathioprinem nebyl ve studii MAINTAIN oproti studii ALMS statisticky významný, může být ale také jen v nedostatečné statistické síle studie MAINTAIN demonstrovat při dokumentovaném trendu rozdíl mezi oběma způsoby léčby. Tento závěr znovu ukazuje, že pokud se máme vyhnout převážně negativním závěrům, je nutné i u vzácnějších onemocnění organizovat dostatečně velké multicentrické studie.

Podíl pacientů v kompletní remisi na konci indukční fáze byl velmi nízký, během udržovací terapie se počet pacientů v kompletní remisi dramaticky zvýšil. To ukazuje na určité terminologické i praktické problémy. Je zřejmé, že terapeutická odpověď nastupuje u lupusové nefritidy velmi pomalu (podstatně pomaleji než např. u ANCA-asociované renální vaskulitidy). Tato pomalá terapeutická odpověď může být hlavní příčinou vzniku ireverzibilních změn (glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy) a pozdní progresy do renální insuficience, kterou stále pozorujeme u významné části pacientů (10–20 %). Novější terapeutické „indukční“ režimy by se tedy měly zejména zaměřit na rychlost terapeutické odpovědi. Z terminologického hlediska by měli pacienti přecházet z indukční fáze léčby do fáze udržovací v okamžiku, kdy již jsou v remisi. Udržovat neexistující remisi nedává smysl, místo o indukční a udržovací léčbě by tak bylo zřejmě smysluplnější mluvit při použití současných terapeutických režimů o intenzivní a méně intenzivní imunosupresivní léčbě. Na druhé straně je třeba zdůraznit, že kritérium kompletní remise je pro některé pacienty příliš náročné a že někteří pacienti mohou být ve velmi dobrém stavu s velmi dobrou dlouhodobou prognózou, aniž by kompletní remise vůbec někdy dosáhli (dlouhodobá reziduální proteinurie cca 1 g/24 hodin, perzistující malá mikroskopická hematurie).

Studie ALMS byla dosud největší, která byla provedena u pacientů s lupusovou nefritidou. Přesto měla nedostatečnou statistickou sílu na analýzu podskupin pacientů. Dalším nedostatkem jen, že u většiny pacientů nemáme k dispozici opakovaně renální biopsie, nemůžeme si tedy být zcela jisti, že klinické a laboratorní zlepšení bylo opravdu doprovázeno úplným vymizením aktivních a nepříliš výrazným nárůstem chronických histologických změn. Histologické změny jsou přitom stále nejlepším prediktorem dlouhodobé prognózy pacientů s lupusovou nefritidou. Dalším nedostatkem byla relativně krátká doba sledování pacientů (3 roky), dlouhodobá celková i renální prognóza (pěti-, deseti- či 20letá) tak zůstává nejistá. V současné době stále není jasné, jak dlouho by měla trvat udržovací léčba lupusové nefritidy, resp. za jakých podmínek si můžeme dovolit ji vysadit. Je také třeba vzít v úvahu, že pacienti, kteří neodpověděli na indukční šestiměsíční léčbu mykofenolátem či cyklofosfamidem, nebyli do udržovací fáze studie vůbec zařazeni, do studie tedy byli selektováni pacienti s lepší odpovědí na léčbu a velmi pravděpodobně i s lepší prognózou. Vzhledem k tomu, že u pacientů ve studii ALMS nebyly monitorovány sérové koncentrace léčiv, nelze také vyloučit, že u některých pacientů mohl vznik relapsu souviset s jejich nízkou (sub)terapeutickou hladinou.

Přes tyto limitace udržovací fáze studie ALMS jednoznačně ukázala, že mykofenolát je u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou

v udržovací fázi léčby účinnější z hlediska udržení remise i prevence relapsů než azathioprin, a je tedy v této indikaci lékem volby.

Literatura

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results of the MAINTAIN nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–2089.
- Houssiau FA. Toward better treatment for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1929–1930.

Aliskiren snižuje aktivitu sympatického nervového systému a krevní tlak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Siddiqi L, Oey PL, Blankstijn PJ. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:2930–2934.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je často spojeno se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému, který se podílí na patogenezi hypertenze a kardiovaskulárním poškození. Zvláště výrazný je tento nález u nemocných s CKD a s metabolickým syndromem. Z hlediska patofyziologického se předpokládá, že renální hypoxie aktivuje jak systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), tak sympatikus. Zvýšená aktivita aferentních nervových vláken a cirkulující angiotensin II aktivují v CNS sympatické receptory (včetně imidazolinových). Tato aktivita je snížena, nikoli však plně normalizována, podáním inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany). Tento nález vede k představě, že RAAS je zahrnut do patogeneze zvýšené aktivity sympatiku a látky ovlivňující RAAS mohou významně ovlivnit i sympatickou hyperaktivitu. Podání přímého blokátoru reninu – aliskirenu – hypertenzním pacientům s CKD by mohlo ovlivnit periferní sympatickou nervovou aktivitu ve svalu.

Tuto hypotézu testovali autoři studie v souboru celkem 25 nemocných s CKD 2–4 a stabilní renální funkcí (po dobu minimálně tří měsíců byla variabilita hodnoty eGFR < 5 %), kteří byli randomizováni na skupinu intervenovanou (15 nemocných na začátku studie, validní měření dokončilo 10 nemocných) a skupinu kontrolní (10 nemocných, všichni dokončili). Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl z hlediska renální funkce, BMI, věku či pohlaví.

Pacienti měli závažnou hypertenzi, která po vysazení léků přesahovala hodnoty 145/90 mm Hg. Vylučovací kritéria byla dále: diabetes mellitus, nefrotický syndrom, těhotenství, transplantace ledviny či solitární ledvina. Nemocní byli léčeni standardně inhibitory ACE a sartany. Při dekompenzaci hypertenze nad uvedené hodnoty bylo povoleno pouze podání diuretik. V intervenované skupině byla medikace inhibitory ACE a sartany přerušena na dobu čtyř týdnů, kdy byla poprvé měřena periferní sympatická svalová aktivita (MSNA). Následně byla aplikován aliskiren v dávce 300 mg/den a byl podáván šest týdnů, poté bylo provedeno druhé vyšetření MSNA. Pacienti kontrolního souboru dostávali nezměněnou kombinaci inhibitoru ACE, sartanu a diuretika po celou dobu 10 týdnů a byla u nich vyšetřena MSNA ve stejných časových intervalech, tj. 4. a 10. týden. Žádný z probandů obou souborů nedostával erythropoetin.

U všech nemocných byla na začátku a v termínech stanovení MSNA vyšetřena renální funkce (eGR dle MDRD a renální clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta). Dále byly vyšetřeny hodnoty BMI, plazmatické reninové aktivity (PRA), odpady Na do moči/24 hodin a proteinurie/24 hodin. MSNA byla vyšetřena standardně užívanou metodou s mikroelektrodou v nervovém vlákne svalového fasciklu m. peroneus s použitím techniky dle Vallba. MSNA byla vyjádřena počtem impulsů za minutu a dále vztažena k tepové frekvenci. Po zavedení elektrody následovala 20minutová adaptační fáze a pak bylo provedeno stimulační vyšetření.

Ve skupině s podáváním aliskirenu bylo prokázáno statisticky signifikantní snížení hodnoty MSNA ($p < 0,01$) ve srovnání s výchozí hodnotou. Významné bylo i snížení TK, a to jak v systolické, tak diastolické složce. Lze tedy předpokládat souvislost obou zjištěných veličin. Statisticky významně též klesla hodnota PRA a hodnota proteinurie ($p < 0,01$). Naproti tomu se nezměnily hodnoty vyloučeného množství Na do moči/24 hodin. V kontrolní skupině se hodnoty vyšetření MSNA během vyšetření nezměnily. Neměnily se ani další měřené parametry, tj. PRA, TK, proteinurie a vylučování Na do moči. Po celou dobu sledování byly stabilní hodnoty GF a BMI (k vyloučení retence tekutin či naopak deprese ECT).

Autoři uzavírají, že u hypertenzních pacientů s CKD 2–4 bylo šestitýdenní podávání aliskirenu v dávce 300 mg/den spojeno se snížením periferní sympatické aktivity i systémového TK ve srovnání se standardním podáváním inhibitoru ACE a sartanu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Dosud se o problematice přímého inhibitoru reninu aliskirenu diskutuje především s ohledem na jeho efekt v systému RAAS. Jak známo, aliskiren je selektivně účinný přímý inhibitor lidského reninu. Svým přímým účinkem na renin blokuje renin-angiotensin-aldosteronový systém, a tím blokuje konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a snižuje hladiny angiotensinu I a angiotensinu II. Zatímco ostatní látky inhibující RAAS (inhibitory ACE a sartany) působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě, léčba aliskirenem plazmatickou reninovou aktivitu snižuje o 50–70 %. Zvýšená plazmatická reninová aktivita je spojována se zvýšením kardiovaskulárního rizika u nefrologických nemocných s hypertenzí i normotenzí.

Aliskiren je vylučován převážně stolicí v nezměněné podobě a jen malá část je eliminována při prvním průchodu játry (cca 12 %). Z nefrologického hlediska je velmi významné, že méně než 10 % aliskirenu se vylučuje ledvinami. Po perorálním podání je vyloučeno do moči méně než 1 % z podané dávky.

Z hlediska nefrologického má velký význam účinek aliskirenu na proteinurii. Ve studii AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), dvojité slepé randomizované mezinárodní studii s 599 diabetiky 2. typu s nefropatií, byl prokázán vliv aliskirenu na snížení poměru albumin : kreatinin. Antiproteinurický potenciál duální blokády aliskirenem a losartanem, vyjádřený poklesem vylučování albuminu do moči o 50 % a více, byl téměř dvojnásobný ve srovnání s účinkem samotného AT_1 blokátoru. Nebyl také prokázán zvýšený výskyt hyperkalémie. Lze tedy předpokládat, že analogického účinku by bylo možné dosáhnout i u nefrologických nemocných bez diabetu. Snížení proteinurie pod 1 g/24 hodin významně ovlivňuje progresi renální insuficience a stabilizuje i metabolický stav nemocných.

Mortalitní studie ALTITUDE měla prokázat kardiorennální účinnost a bezpečnost léku v širokém užití. S ohledem na ovliv-

nění renin-angiotensin-aldosteronového systému u nefrologických nemocných je nutno brát v potaz současně podávání léků ovlivňujících transport draslíku v distálním tubulu ledvin, a to pro možné zvýšené riziko hyperkalémie. Pro farmakologickou interferenci s cyklosporinem A se zatím nedoporučuje podávat aliskiren po transplantaci a zvýšený dohled je třeba i u nemocných s minerálovým rozvratem a snížením cirkulačního objemu. Opatrné dávkování je nutné i při výrazně snížené funkci ledvin, u dialyzovaných nemocných, nemocných s nefrotickým syndromem, renovaskulární hypertenzí, jednostrannou stenózou renální tepny a závažným městnavým srdečním selháním (NYHA 3–4). Kontraindikací podání jsou však oboustranné závažné stenózy renálních arterií. Doporučuje se monitorovat účinky furosemidu, které mohou být sníženy při podání s aliskirenem. Při souběžném podávání statinu, ketoconazolu a některých antibiotik (claritromycin, erytromycin apod.), amiodaronu a léčebných přípravků, které zvyšují kalémii, je nutná zvýšená opatrnost a kontrola kalie. Nedoporučuje se ani podávání grapefruitové šťávy.

Komentovaná studie nepochybně přispívá k poznatkům o mechanismech hyperaktivity sympatiku a možnostech jejího ovlivnění u nemocných s CKD přímým blokátorem reninu aliskirenem. Tato otázka je velmi aktuální zvláště pak u nemocných s častým metabolickým syndromem a u nemocných s proteinurií.

Studie má však své limity. Především nešlo o dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii. Podávaná dávka aliskirenu byla fixní po celou dobu, proto nemohl být posuzován efekt na MSNA v závislosti na dávce léku. Nešlo také o cross-over studii, která by lépe zhodnotila rozdílnost účinku mezi inhibitory ACE, resp. sartany a aliskirenem.

Největším nedostatkem studie je malý počet nemocných. I při metodicky přesném zpracování nelze vyloučit chybu malých čísel v klinické studii. Nepochybně zajímavé by bylo i srovnání s účinkem na transplantovanou ledvinu, která je denervovaná (aliskiren není zatím pro transplantované nemocné oficiálně povolen).

Studie však umožňuje nový pohled na optimalizaci léčebných postupů u hypertenzí s CKD 2–4 a proteinurií, a to i s ohledem na zvýšenou aktivitu sympatiku.

Literatura

Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. The combination of aliskiren, a direct renin inhibitor, and losartan in patient with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.

Siddiqi I, Prakmen NH, Velthuis BK, et al. Sympathetic activity in chronic kidney disease is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:3272–3277.

Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, et al. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979;59:919–957.

Widimský J Jr, Slíva J. Přímé inhibitory reninu: nová léková skupina antihypertenziv. *Farmakoterapie* 2008;8:569–571.

Renální denervace: potenciální ovlivnění hypertenze u nemocí ledvin

Blankstijn PE, Ritz E. Renal denervation: potential impact on hypertension in kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:2732–2734.

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému v ledvinách může být spojena s různými formami hypertenze, od esenciální přes hypertenzi při metabolickém syndromu a obezitě až k hypertenzi vedoucí k srdečnímu selhání. Srdeční selhání samotné – i bez projevů hypertenze – může být způsobeno zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. V experimentálních

i klinických studiích bylo potvrzeno, že hlavním mechanismem sympatické hyperaktivity je podobně jako u RAAS ischemie ledviny. A naopak, renální denervace či unilaterální nefrektomie snižují, či dokonce upravují přítomnou hypertenzi.

Na základě experimentálních i klinických dat lze předpokládat, že existují minimálně dva typy sympatické nervové aktivity ovlivňující cévní rezistenci:

- základní sympatická aktivita kontrovaná CNS a baroreceptory, která se uplatňuje i u zdravých osob a dokonce i po bilaterální nefrektomii;
- sympatická hyperaktivita spojená se stimuly z poškozené ledvinové tkáně. Jedná se především o ischemie, a to i velmi malého lokálního rozsahu, které neovlivní významněji globální renální funkci.

Renální denervace. Koncept sympatické denervace v oblasti hrudní, břišní a pánevní je znám déle než 50 let. Byl užíván v době málo účinné farmakoterapie v případech závažné progredující hypertenze. Denervace byla uskutečňována při chirurgické revizi přímým přerušením či poškozením vláken chemicky, podobně jako v gastroenterologii tehdy často užívaná superselektivní vagotomie. Výsledky však byly nestandardní a operační riziko závažné.

Zcela nový přístup přinesla metoda užívající perkutánně zavedeného katétru do renálních arterií s radiofrekvenční sympatickou renální denervací. Jsou při ní poškozena eferentní i aferentní nervová vlákna sympatického nervového systému uložená v adventicii ledvinové tepny.

První multicentrická kohortová studie s užitím této metodiky byla natolik významná, že byla publikována v časopise *Lancet* (Krum et al., 2009). Do studie bylo zařazeno 50 nemocných z pěti center v Evropě a Austrálii. Perkutánní radiofrekvenční denervace s užitím katétru byla uskutečněna od června 2007 do listopadu 2008 s následným jednoletým sledováním. Průměrný věk nemocných byl 58 (37–76) roků, v souboru bylo zastoupeno 44 % žen. Z doprovodných onemocnění byl zachycen dvakrát diabetes mellitus léčený dietou a PAD. V antihypertenzní medikaci byly zastoupeny především inhibitory ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) (96 % nemocných), dále beta-blokátory (76 %), blokátory kalciového kanálu (69 %) a přímá vasodilatancia (18 %). Navíc 96 % nemocných užívalo diuretika. Celkem pět nemocných muselo být z technických důvodů vyloučeno (měli tepny s menším průsvitem a při užití standardního katétru hrozilo závažné poškození cévní stěny). Tito nemocní pak představovali malý kontrolní soubor při přetrvávající farmakoterapii.

Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo významné snížení krevního tlaku. Časový interval sledování zachycoval hodnoty před zahájením studie a dále 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po léčebném zásahu. Bezpečnostní kritéria zahrnovala kontrolu cévní stěny renální arterie renální arteriografií před vyšetřením, bezprostředně po něm a dále v intervalu 14–30 dní. Současně bylo provedeno vyšetření MR angiografie za šest měsíců po zákroku. Vstupní hodnoty TK činily v průměru 177/101 mm Hg a nemocní užívali v průměru 4–7 antihypertenziv. Průměrná hodnota renální funkce měřená jako korigovaná eGF pomocí MDRD formule činila 1,3 ml/s. Statisticky signifikantní pokles systolického i diastolického TK byl zaznamenán již bezprostředně po zákroku s maximem mezi 3. a 12. měsícem. Měřené hodnoty katecholaminů klesly až o 47 %. Jedenkrát zjištěná disekce stěny renální arterie před vlastním vyšetřením vedla ke zrušení indikace katérové radiofrekvenční denervace.

Kontrolní vyšetření prokázala nevýznamné změny v renální funkci (zvýšení u 24 %, pokles u 4 % nemocných). Předpokládané změny hypertrofie levé komory a sympatikem zprostředkované inzulinové rezistence prokazované v experimentálních studiích nebyly signifikantní. Nebyly zachyceny ani změny fyzické aktivity či pocitového vnímání snížení krevního tlaku. Celkem 33 % nemocných nemělo ani po léčbě zachycen pokles systolického TK v noci. Při výrazně zlepšené kompenzaci TK byla snížena i medikace (počet léků či jejich dávka se snížily u všech nemocných).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

I když je popsána metodika provedení radiofrekvenční sympatické renální denervace léčebnou doménou invazivních radiologů a kardiologů, je zcela nepochybné, že nefrologové zabývající se léčbou hypertenze budou mít velmi významnou roli v indikaci a dalším ošetřování těchto nemocných. K tomu je zaměřen i komentovaný článek, který rozebírá indikace, výhody, event. rizika této metody. Je zřejmé, že metoda není a nebude indikována u nemocných se stenózou renální tepny a s vícečetnými renálními arteriemi. Není také indikována (zatím) u solitární ledviny. Hypertenze u transplantovaných nemocných nemá zvýšenou aktivitu renálního sympatiku, neboť jde již a priori o denervovanou ledvinu. Aktivita renálního sympatiku může významně ovlivňovat i renální vylučování sodíku. Ani v diskutované studii publikované v Lancetu, ani v dalších experimentálních či klinických studiích diskutovaných v komentovaném článku však významné změny metabolismu Na nebyly zachyceny. To odpovídá i klinickým nálezům nezměněného transportu Na v transplantované denervované ledvině. Současně to ukazuje i na složitější a kombinované mechanismy řízení transportu základního elektrolytu ECT sodíku v ledvině.

Když uvážíme incidenci a prevalenci hypertenze ve světě (odhaduje se na 30–40 % dospělé populace) a orgánové komplikace spojené s rezistentní hypertenzí, je zřejmé, že i zatím nevelký počet nemocných a nákladnost metody odůvodňují její další rozvoj na vybraných pracovištích se zkušenými radioinvazivními specialisty a též spolupracujícími (a indikujícími) nefrology, kardiology a internisty.

Před vlastním provedením radioablace je nutné vyšetřit u všech potenciálních kandidátů renální funkce a provést sonografii s dopplerovským vyšetřením. Radiofrekvenční renální denervace zatím není indikována u nemocných s významněji sníženou renální funkcí (CKD 3–5) a také se srdečním selháním. Z hlediska renálních funkcí je třeba počítat s opakovanými podáním kontrastní látky (zatím nebyl popsán žádný případ kontrastem indukované nefropatie). Technicky se po zavedení katétru do každé z renálních tepen aplikují dvouminutové radiofrekvenční pulsy na 4–6 místech tepny (s cílem porušit nervové spoje procházející v zevní vrstvě tepny, v adventicii). Při pečlivém provedení a správné indikaci je bezpečnost vyšetření vysoká, nelze však vyloučit v dlouhodobém horizontu např. drobné jizvení cévní stěny. I proto musejí být tito nemocní dlouhodobě sledováni a kontrolováni.

Metoda katérové radiofrekvenční sympatické denervace je nepochybně významným přínosem v léčbě těžké rezistentní hypertenze a bude patřit k novým postupům léčby závažné hypertenze v populaci.

Literatura

Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.

Výpovědní hodnota sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů

Kovesdy CP, Molnár MZ, Czira ME, et al. Diagnostic accuracy of serum parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c78–c85.

Posuzování sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů je nesnadné. Prakticky neexistují data, která by určila, zda naměřená hodnota znamená již kostní změny. Doporučené postupy (guidelines) pro dialyzované pacienty nelze použít, neboť transplantovaný pacient již nemá tzv. „rezistenci“ skeletu na parathormon (ta je vlastností pouze selhání ledvin). U dialyzovaných pacientů tolerujeme například hodnoty PTH 250 pg/ml, protože víme, že nejsou spojeny s vysokým kostním obratem. U transplantovaných pacientů to však nevíme.

Kostní obrat lze posuzovat histomorfometrickým vyšetřením biptického vzorku kostní tkáně. Vysoký kostní obrat může být detekován i biochemickými markery: osteokalcin je ukazatel aktivity osteoblastů, a naopak beta-cross-laps (β -CTX) je ukazatel aktivity osteoklastů. Jsou-li tyto parametry zvýšené, kostní metabolismus je porušen.

Autoři se zaměřili na otázku, které sérové koncentrace PTH znamenají vysoký kostní obrat u transplantovaných pacientů. Soubor představovalo celkem 639 osob po úspěšné transplantaci ledviny (štěp funkční déle než tři měsíce; věk nad 20 let; nepřítomnost akutních infekčních či krvácivých komplikací; informovaný souhlas). Soubor byl rozdělen na podskupinu CKD3-T ($n = 498$, věk 52,4 let, medián doby od transplantace 77 měsíců; předchozí doba dialyzačního léčení 23 měsíců; 23 % diabetiků, 85 % léčeno kortikosteroidy a 90 % kalcineurinovými inhibitory, průměrná eGF 45,8 ml/min) a CKD4-T ($n = 141$; věk 54,2 let, doba od transplantace 95 měsíců; předchozí doba dialyzačního léčení 20 měsíců; 32 % diabetiků; 91 % léčeno kortikosteroidy a 87 % kalcineurinovými inhibitory).

Byly změřeny koncentrace iPTH v séru, spolu s kalcidiolem (25D), kalcitriolem (1,25D), osteokalcinem (OC) a beta-cross-laps (β -CTX). Střední koncentrace PTH ve stadiu CKD3-T byly 68 pg/ml, ve stadiu CKD4-T 102 pg/ml, tedy statisticky významně vyšší ($p < 0,001$). Pacienti s CKD4 měli podle očekávání i nižší sérovou koncentraci kalcia (o 0,05 mmol/l) a vyšší fosfatémii (o 0,2 mmol/l). Mezi PTH, OC a β -CTX byly zjištěny signifikantní korelace, a to nezávisle na funkci štěpu. To ukazuje, že proces odbourávání kostí je i u transplantovaných spojen („spřažen“) s novotvorbou kosti a dále, že abnormálně rychlý kostní obrat je podmíněn sérovou koncentrací PTH (korelace PTH s oběma markery kostního obratu).

Sérové koncentrace PTH byly v souboru rozloženy nerovnoměrně. V případě CKD3 mělo 10 % pacientů koncentrace PTH < 35 pg/ml a téměř 50 % pacientů koncentrace PTH > 70 pg/ml. Obdobné rozložení bylo i u pacientů s CKD4.

Metodami ROC analýzy (receiver operating curve analysis) autoři testovali, která hodnota PTH odpovídá zvýšenému kostnímu obratu. Hlavním zjištěním bylo určení mezních koncentrací PTH. U stadia CKD3-T byla takovouto mezí koncentrace 140 pg/ml, u CKD4-T koncentrace 240 pg/ml. U CKD3-5 kon-

centrace PTH > 140 pg/ml znamenaly s 90% pravděpodobností, že bude zvýšen i kostní obrat, analogicky 90% pravděpodobnost vysokého kostního obratu (neboli hyperparathyreózy, která poškozuje kost) znamenaly u CKD4-T koncentrace PTH > 240 pg/ml. Koncentrace PTH v rozmezí 30–140 pg/ml pro stádium CKD3-T znamená nejistotu při posuzování vlivu na kost. Koncentrace PTH < 30 pg/ml však již zcela jistě nezvyšují kostní metabolismus. Pro CKD4-T je rozmezí nejistoty 70–240 pg/ml, koncentrace PTH < 70 pg/ml kostní obrat nezvyšují.

Lze shrnout, že pokud nechceme, aby úspěšně transplantovaní pacienti měli kostní tkáň pod patologickým vlivem PTH, je třeba řešit koncentrace > 140 pg/ml (14 pmol/l) ve stadiu CKD3–5 (resp. > 240 pg/ml, tj. 24 pmol/l ve stadiu CKD4–T). Obě tyto meze jsou validní s 90% spolehlivostí a v situaci, kdy k posouzení byly využity biochemické markery kostního obratu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

Autoři stanovovali diagnostickou přesnost různých koncentrací PTH pro rozpoznání abnormálního kostního obratu u transplantovaných pacientů a dospěli k určení mezních hodnot, nad které je s 90% pravděpodobností abnormálně vysoký kostní obrat.

Dosud takováto informace nebyla k dispozici. Byly sice dokumentovány doporučené koncentrace PTH pro dialyzované, ale v interpretaci koncentrací PTH v séru u transplantovaných pacientů zůstávala řada nejasností. Koncentrace PTH v séru se po úspěšné transplantaci mění, obvykle klesá. Pokles PTH však nemusí znamenat, že se sekundární hyperparathyreóza skutečně zlepšila!

U dialyzovaných pacientů je kost na účinek parathormonu do určité míry rezistentní. Kostní metabolismus není zdaleka tak zvýšen, jak by byl například u primární hyperparathyreózy, kde tato rezistence není. Rezistence tedy představuje vlastně jakousi ochranu kostí dialyzovaných pacientů. A tato rezistence po úspěšné transplantaci mizí! Je tedy třeba počítat s tím, že kost transplantovaných pacientů je na účinek parathormonu mnohem citlivější, než byla v předchozím období dialýzy (Copley, 2011). To znamená, že pacient přicházející k transplantaci s PTH 400 pg/ml, u kterého nastane v dalších šesti měsících pokles PTH na 200 pg/ml, může mít ve skutečnosti vyšší (nikoli nižší) kostní metabolismus, resp. vyšší odbourávání kosti (a to vlivem PTH; vliv kortikoidů zde není zvažován).

Hyperparathyreóza po úspěšné transplantaci se asi u 70 % pacientů postupně upraví, neboť funkce ledvin je obnovena ve vylučovací i metabolické složce (vylučování fosfátů; tvorba kalcitriolu), ale u 30 % pacientů stále přetrvává (Sadideen, 2008; Evenepoel, 2004). Je však obtížné, jak ji hodnotit, resp. co považovat ještě za skutečný ústup hyperparathyreózy a co je zlepšení jen zdánlivé. Jak vyplývá z výše uvedeného, pokles koncentrace PTH sám o sobě neindikuje skutečné zlepšení.

Autoři dokumentují, že pokud je koncentrace PTH u stadia CKD3-T > 140 pg/ml (a u stadia CKD4-T > 240 pg/ml), lze s 90% pravděpodobností považovat hyperparathyreózu za aktivní a je třeba ji specificky léčit.

Literatura

Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2011;25:24–39.

Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–1287.

Sadideen H, Covic A, Goldsmith D. Mineral and bone disorder after renal transplantation: a review. *Int Urol Nephrol* 2008;40:171–184.

Kardiorenální syndrom a dekompenzace srdečního selhání: jak zacházet s diuretiky?

Felker GM, et al., NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.

Existuje mnoho významných a obousměrných fyziologických interakcí mezi srdcem a ledvinami. Zásahem do jejich fyziologické integrity může akutní nebo chronická dysfunkce jednoho z těchto orgánů vyvolat akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého. Na tomto principu byla v roce 2010 formulována nová definice a koncept tzv. kardiorenálního syndromu (Ronco et al., 2010). Význam těchto vztahů dokumentuje nápadně zvýšená mortalita těch pacientů s chronickým srdečním selháním, u nichž v průběhu jejich srdečního onemocnění dojde k poklesu glomerulární filtrace. Metaanalýzy desítky tisíců pacientů s chronickým srdečním selháním poukázaly na zhoršenou funkci ledvin jako na jeden z nejsilnějších a nezávislých prediktorů mortality (Smith et al., 2006). Přitom 30–60 % pacientů s chronickým srdečním selháním má sníženou glomerulární filtraci. Klinický důležitým problémem je zhoršování renálních funkcí během léčby akutní dekompenzace srdečního selhání, které může limitovat vlastní léčbu srdečního selhání. Jedním z pilířů léčby tekutinového přetížení u těchto stavů jsou diuretika. Kličková diuretika patří celosvětově mezi nejčastěji používané léky. Například v USA jsou mezi 10 % nejvíce předepisovaných léků. Navzdory jejich rutinnímu používání existuje jen velmi málo informací vycházejících z principů medicíny založené na důkazech, které by poskytly solidní vodítka ke strategii jejich používání. S napětím se proto čekalo na výsledky první studie, která vyhodnotila dopady různé strategie diuretické léčby u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. Touto studií, první svého druhu, byla studie Felkera a spol., publikovaná v *New England Journal of Medicine*. Východiskem k této studii byla předchozí pozorování, že vyšší dávky diuretik jsou provázeny vyšším rizikem zhoršení funkce ledvin, a výsledky systematických analýz ukazujících na výhody kontinuálního podávání diuretik ve srovnání s bolusovým (Salvador et al., 2005).

V této multicentrické, randomizované, dvojité slepé a kontrolované studii bylo zařazeno 308 pacientů, kteří byli hospitalizováni pro akutní dekompenzaci srdečního selhání. Záměrem bylo vyhodnotit dvě strategie diuretické léčby: kontinuální versus bolusové podávání furosemidu a malou versus vyšší dávku diuretika. Malá dávka, podávaná intravenózně, odpovídala dávce, kterou nemocní užívali dlouhodobě. Vyšší dávka byla definována jako 2,5násobek chronické perorální dávky. Ke zhodnocení těchto přístupů využila studie 2 × 2 faktoriální uspořádání, pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 1 buď do nízké dávkované, vysoce dávkované, kontinuální, nebo bolusové skupiny. Díky tomuto uspořádání bylo v každé skupině více než 150 pacientů. Léčba dle protokolu trvala 72 hodin, ošetřující lékař měl však možnost po 48 hodinách přizpůsobit diuretickou léčbu dle klinické odpovědi. Primárním cílem studie byla účinnost léčby, vyhodnocená analogovou škálou subjektivních potíží (dušnost) a bezpečnost, definovaná změnou sérových koncentrací kreatininu v průběhu 72 dní. Průměrná sérová koncentrace kreatininu ve sledované populaci byla 133 μmol/l a průměrná hodnota ejekční frakce byla 35 %. Medián dávky furosemidu v bolusové větvi v prvních 72 hodinách byl 592 mg, zatímco u kontinuálního podávání 480 mg ($p = 0,06$). Při srovnání nízké dávkovaného a vysoce dávkovaného furosemidu byl medián dávky furosemidu 358 mg, resp. 773 mg. Nebyly shledány žádné vý-

znamné rozdíly v odeznění subjektivních symptomů nebo ve změně kreatininu mezi skupinami léčenými bolusovým nebo kontinuálním způsobem. Byl pozorován větší trend ke klinickému zlepšení ve skupině léčené vyšší dávkou furosemidu, ale na úkor četnějšího zhoršení funkce ledvin (23 % vs. 14 %, definováno jako vzestup sérového kreatininu o více než 26 μmol/l během 72 hodin; $p = 0,04$). I když studie nebyla dimenzovaná na vyhodnocení dlouhodobých důsledků, nebyly pozorovány žádné rozdíly v 60denní mortalitě, počtu rehospitalizací nebo vynucených návštěv urgentního příjmu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Interpretaci výsledků studie a jejich dopad na stávající klinickou praxi rozdělme do dvou skupin. Kontinuální a bolusové podávání furosemidu je z pohledu ústupu symptomů a renálních funkcí dle komentované studie srovnatelné. Tento závěr je poměrně neočekávaný, protože předchozí menší studie dokumentovaly větší účinnost kontinuální aplikace. Ta má i své přinejmenším teoretické výhody fyziologické. Na rozdíl od kontinuální aplikace je bolusové podání furosemidu spojeno s větší aktivací neurohormonální odpovědi (osy renin-angiotensin-aldosteron a sympatického nervového systému) a s ní související renální retencí sodíku. Zůstává otázkou, do jaké míry jsou srovnatelné výsledky těchto dvou přístupů ovlivněny vyšší dávkou furosemidu v bolusové skupině a skutečností, že díky přiřazení kontinuální placebové infuze bolusové skupině strávili tito pacienti větší čas v klidu na lůžku, než lze očekávat u bolusové skupiny neomezené pohybem. Samotná imobilizace mohla ovlivnit diurézu a výsledky studie. Složitější je interpretace výsledků, které vyplývají ze srovnání nízké a vysoce dávkovaného furosemidu. Studie naznačila řadu trendů ve prospěch vyšších dávek furosemidu. Ty zahrnovaly nejen lepší výsledky v subjektivním hodnocení symptomů, ale rovněž větší negativní tekutinovou bilanci či výraznější pokles natriuretických peptidů. Ačkoli byly tyto přínosy vyšších dávek vykoupeny větším počtem pacientů se zhoršením funkce ledvin, je nutno dodat, že toto zhoršení bylo pouze přechodné a bez jakéhokoli zřetelného signálu klinicky významných konsekvencí v následujících 60 dnech. Tato skutečnost může být významnější než na první pohled obecné hlavní závěry studie. V klinické praxi není neobvyklé, že zhoršení renálních funkcí připisované příliš agresivní diuretické léčbě vede k defenzivnější strategii s redukcí diuretické terapie. Výsledkem je pak nedostatečná kontrola kongesce. Ta se ovšem ukazuje jako prioritní cíl v léčbě kardiorenálního syndromu a její špatná kontrola je dle prvních signálů spojena s horší postnemocniční mortalitou této populace nemocných (Testani et al., 2010). Naopak, úspěšné dosažení de-kongesce (zřejmě i na úkor přechodného zhoršení funkce ledvin navozené diuretickou léčbou) zasahuje příznivě do mechanismů kardiorenální dysfunkce. Redukce preloadu zlepšuje geometrii srdečních komor, snižuje frakci funkční mitrální regurgitace, příznivě ovlivňuje renální žilní hypertenzi, a tím renální kongesci. Je pochopitelně nutné připustit i skutečnost, že schopnost dosažení či nedosažení kompletní dekongesce může reflektovat pokročilost základního onemocnění. Uvedené výsledky rovněž nabízejí úvahu, že vliv poklesu renálních funkcí na osud pacientů se srdečním selháním může být determinován nikoli samotným výskytem snížené glomerulární filtrace, ale především mechanismy, které k renální dysfunkci vedou. Jinými slovy, pokles glomerulární filtrace navozený léčbou nemusí mít takové nepříznivé důsledky, jaké má renální dysfunkce, která je projevem progresu syndromu srdečního selhávání. Závěry komentované studie je nutno rovněž vnímat i v kontextu dalších omezení. Lze například diskutovat,

zda subjektivní vyhodnocení účinnosti jednotlivých strategií je dostatečně senzitivní nástroj k detekci významných rozdílů. Jiným aspektem je absence vyhodnocení skutečně dlouhodobých důsledků různých přístupů k léčbě. V neposlední řadě je důležité zmínit, že studie nezahrnovala pacienty se vstupní sérovou koncentrací kreatininu $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ani pacienty, u nichž dochází k významné rezistenci k diuretické léčbě. Na tyto pacienty nelze výsledky studie automaticky přenést. Tato skupina představuje mimořádnou výzvu v klinické praxi a velmi často je nutno, i s přihlédnutím k etickým aspektům, volit alternativní invazivní způsoby, např. kontinuální hemodialyzační a ultrafiltrační léčbu. Přes uvedené limity je komentovaná studie zcela zásadním odrazovým můstkem nejen pro klinickou praxi, ale i pro další výzkum, zaměřený na optimalizaci a zejména dlouhodobé důsledky rutinně používaných terapeutických postupů. Je pravděpodobné, že definování cílů léčby (např. kontrola kongesce) je důležitější než způsob (např. kontinuální versus bolusové diuretikum) či rychlost jejich dosažení. Strategie diuretické terapie u nemocných s kardiorenálním syndromem by měla tuto skutečnost odrážet.

Literatura

- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al., Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–711.
- Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003178.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987–1996.
- Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265–272.

KASUISTIKY

Nemoc lehkých řetězců (LCDD)

Martin Havrda¹, Jana Granátová², Evžen Gregora³, Zdeňka Vernerová⁴, Karolína Krátká¹, Zdeněk Hobzek⁵

¹ I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha, ² Oddělení klinické biochemie FTN, Praha, ³ Oddělení klinické hematologie FNKV, Praha, ⁴ Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha, ⁵ Hemodialyzační středisko Nemocnice Písek, a.s.

Žena, narozená roku 1939 (160 cm, 92...104 kg), s anamnézou arteriální hypertenze od roku 1980 a cholecystektomie, byla v roce 2004 (ve věku 65 let) doporučena k nefrologickému vyšetření pro těžko korigovatelnou hypertenzi. Byl zjištěn nefrotický syndrom s proteinurií 8 g/24 h, s hypalbuminemií 27 g/l, s hypercholesterolémií 6,5 mmol/l, dále anémie s Hb 106 g/l a snížení glomerulární filtrace se sérovou koncentrací kreatininu 199 $\mu\text{mol/l}$ (eGF 0,36 ml/s dle MDRD). Byla provedena renální biopsie s průkazem nemoci lehkých řetězců kappa (LCDD), hodnota volných lehkých řetězců kappa (FLC) byla 276 mg/l.

U nemocné bylo provedeno hematologické vyšetření, nebyla splněna kritéria pro diagnózu myelomu a specifická hematologická léčba nebyla indikována. Rtg ani MR vyšetřením nebyla prokázána kostní ložiska. Byla zahájena cyklická pulsní léčba dexamethasonem ve 28denních cyklech v dávce 40 mg denně p.o. po dobu čtyř dnů vždy od 1. do 4. dne cyklu. Tyto cykly byly aplikovány čtyři a pak pokračovala udržovací léčba prednisonem v dávce 10 mg denně.

Léčba vedla k navození parciální remise trvající přes tři roky. Po tuto dobu kolísala proteinurie v rozmezí 0–1,3 g/24 h, sérové koncentrace albuminu v rozmezí 39–47 g/l a kreatininu v rozmezí 120–200 $\mu\text{mol/l}$ s výjimkou jednoho měření v roce 2006, kdy při infektu sérová koncentrace kreatininu stoupla přechodně na 278 $\mu\text{mol/l}$. Koncentrace hemoglobinu kolísala mezi 109–122 g/l, hodnota FLC mezi 46–151 mg/l. Klinický stav pacientky byl po tyto tři roky převážně dobrý.

Od roku 2007 byl při pravidelných kontrolách zjištěn postupný rozvoj relapsu onemocnění se vzestupem proteinurie (roku 2008) až 9,9 g/24 h, s hypalbuminemií 32 g/l, s anémií (Hb 95 g/l), bez zřetelného zhoršení glomerulární filtrace (s-kreatinin 201 $\mu\text{mol/l}$). Restagingem opět nebyl prokázán myelom.

Po poradě s hematologem byla v roce 2008 opět zahájena stejná cyklická pulsní léčba s dexamethasonem a prednisonem jako v roce 2004. Léčba byla po třetím cyklu komplikována rozvojem retence tekutin s anasarkou, zhoršením anémie a rozvojem blíže nespecifikované infekce, kterou se podařilo zvládnout kombinací

antibiotik a antimykotik. Dřívější porucha glukózové tolerance progredovala a rozvinul se diabetes mellitus. V cyklické pulsní léčbě jsme po rozvoji těchto komplikací již nepokračovali, navázali jsme pouze prednisonem nejprve 20 mg denně, posléze 10 mg denně.

Parciální remise trvala necelý rok, poté docházelo opět k vzestupu proteinurie a k výraznému zhoršování arteriální hypertenze, která byla obtížně korigovatelná. V roce 2010 došlo k rychlému zhoršování funkce ledvin se vzestupem s-kreatininu na 464 $\mu\text{mol/l}$. Tento vývoj byl provázen prudkým vzestupem hodnoty FLC na 743 mg/l. Byl opět proveden restaging hematologického onemocnění, jehož klasifikace zůstala stejná.

Vzhledem k neuspokojivému vývoji byla změněna léčebná strategie a zahájena kombinovaná cyklická pulsní léčba melfalanem a dexamethasonem. Melfalan jsme podávali v redukované dávce vzhledem ke snížené funkci ledvin – 12 mg/den (0,12 mg/kg/den, 5,7 mg/m² tělesného povrchu a den) vždy 1.–4. den cyklu, dexamethason ve stejných dávkách jako při předcházejících léčebných kúrách. Bylo podáno celkem pět cyklů a poté aplikována udržovací léčba prednisonem v dávce 5 mg denně, posléze 2,5 mg denně. Léčba byla komplikována retencí tekutin s rozvojem anasarky a dušnosti; tuto komplikaci jsme zvládli diuretiky a vedla k prodloužení intervalu mezi dvěma léčebnými cykly, ale nikoli k přerušení léčby.

Po zahájení léčby došlo k prudkému poklesu FLC na 146...36 mg/l, naproti tomu zprvu pokračoval vzestup s-kreatininu na maximální hladinu 652 $\mu\text{mol/l}$, následovaný poklesem na 271 $\mu\text{mol/l}$. Proteinurie ještě stoupla na maximální hodnotu 7,5 g/24 h a pak poklesla na 1,5 g/24 h. Sérová koncentrace albuminu stoupla z 28 g/l na 43 g/l. Od ukončení léčby v březnu 2011 dosud je stav pacientky stabilní, poslední proteinurie je 1,5 g/24 h, s-albumin 44 g/l, s-kreatinin 298 $\mu\text{mol/l}$, eGF 0,22 ml/s dle MDRD, FLC 36 mg/l (vývoj laboratorních hodnot – viz tab.). Klinický stav pacientky je dobrý.

Vedle uvedeného byla pacientka léčena též antihypertenzivy, alopurinolem, omeprazolem, železem, angiagregační dávkou kyseliny acetylsalicylové, kalciem, furosemidem, hypolipidemikem, levothyroxinem a erytropoézu stimulujícími léky.

Tabulka Vývoj laboratorních hodnot v čase u nemocné s LCDD

	FLC-K (mg/l)	FLC-L (mg/l)	K/L	s-Krea (μmol/l)	PU (g/l)	PCR (g/mol kreat.)	s-Alb (g/l)	Hb (g/l)	s-β ₂ m (mg/l)
VII/04	276,6	15,2	18,20	280	4,48	426,7	27	99	4,9
IX/04	420,8	18,2	23,07	160	0,65	97,0		115	
XI/04	132,7	16,1	8,20	173	0,58	76,3	42	122	
IV/05	151,6	13,5	11,21	136	0,78	200,0	42	120	3,2
X/05	46,8	11,8	3,97	126	0,26	57,8	47	125	
III/07	122,0	12,4	9,84	124	0,33	56,9	46	114	
V/08	99,6	14,7	3,87	191	4,73	860,0	38	72	3,3
VI/10	708,0	12,4	57,10	192	3,32	592,9	28	98	6,9
X/10	743,0	8,8	61,40	428 652	1,80	642,9	28	82	8,7
XI/10	146,0	10,8	13,52	411	1,00	285,7	35	99	14,2
III/11	36,8	23,1	3,16	289	1,37	244,6	42	92	13,9
V/11	37,4	20,1	1,86	325				96	
VII/11	36,3	20,0	1,82	271			43	113	

FLC-K – volné lehké řetězce kappa, FLC-L – volné lehké řetězce lambda, K/L – poměr kappa/lambda, s-Krea – sérová koncentrace kreatininu, PU – proteinurie, PCR – poměr protein/kreatinin v moči, s-Alb – sérová koncentrace albuminu, Hb – koncentrace hemoglobinu v krvi, s-β₂m – sérová koncentrace β₂-mikroglobulinu

KOMENTÁŘ

MUDr. Martin Havrda

Nemoc lehkých řetězců (LCDD) patří mezi tři nejčastější formy postižení ledvin u monoklonálních gamapatií. Poškození ledvin je u těchto onemocnění podmíněno přítomností paraproteinu, produkovaného patologickým klonem plazmatických buněk, který je specifickým způsobem deponován v renální tkáni. Oborově stojí problematika na hranici hematologie a nefrologie. U části nemocných se onemocnění manifestují primárně poškozením ledvin, nejčastěji nefrotickým syndromem nebo poklesem glomerulární filtrace, který může různou rychlostí progredovat. Nemocný je pro tyto příznaky vyšetřen nefrologem a na základě renální biopsie je diagnostikováno specifické onemocnění ledvin spolu s monoklonální gamapatií. Zásadním krokem je pak provedení dalších vyšetření (stanovení paraproteinu v séru a v moči, periferní krevní obraz, stanovení sérové kalcémie, aspirace nebo trepanobiopsie kostní dřeně, RTG nebo MR skeletu ke zhodnocení jeho ložiskového postižení) a klasifikace onemocnění. Jsou-li splněna kritéria pro diagnózu mnohočetného myelomu, probíhá léčba podle příslušných léčebných schémat. Mnohočetný myelom se prokazuje u většiny nemocných s myelomovou ledvinou, u 65 % nemocných s LCDD a u 10–20 % nemocných s AL amyloidózou ledvin.

U nemocných s monoklonálními gamapatiemi bez prokázaného myelomu není zatím léčba renálního postižení standardizovaná. Za základ léčby lze považovat postupy zaměřené na potlačení produkce paraproteinu patologickými plazmatickými buňkami. V případě akutně se rozvíjejícího selhání ledvin může hrát roli také hydratace a úprava hyperkalcémie. V budoucnosti může narůstat význam léčebných postupů zaměřených též na jiné patofyziologické aspekty těchto onemocnění. Jde zejména o snahu o eliminaci již vytvořeného paraproteinu z cirkulace, snahu o omezení depozice paraproteinu v renální tkáni, snahu o odstranění již deponovaného paraproteinu z tkání, nebo o ovlivnění dalších patogenetických mechanismů spojených s poškozením ledvin.

V monitoraci nemocných s monoklonální gamapatií lze s výhodou využít sledování sérových koncentrací volných lehkých řetězců kappa a lambda. Fyziologická polyklonální produkce je charakterizována fyziologickým poměrem koncentrací obou typů řetězců, zatímco patologická monoklonální produkce je charakteristická vychýlením tohoto poměru ve prospěch toho typu řetězců, který produkuje patologické plazmatické buňky. Při snížení glomerulární

filtrace stoupá sérová koncentrace obou typů řetězců, protože klesá jejich vylučování do moči, ale jejich poměr se nemění.

U naší nemocné bylo nefrologické vyšetření indikováno z důvodu akcelerace hypertenze, nefrotického syndromu a poklesu glomerulární filtrace. Na základě renální biopsie byla diagnostikována LCDD, ale nebyl prokázán mnohočetný myelom. Za této situace jsme se rozhodli k léčbě pulsy dexamethasonu. Tato léčba byla účinná a nemocnou dobře tolerovaná. Došlo k potlačení produkce paraproteinu, což lze demonstrovat poklesem hladiny volných lehkých řetězců kappa a zlepšením poměru řetězců kappa/lambda. Došlo ke zlepšení laboratorních známek postižení ledvin s poklesem proteinurie, s normalizací albuminémie, s poklesem s-kreatininu, zlepšila se též anémie. Efekt léčby se udržel po dobu více než tři let, poté došlo k relapsu onemocnění a opakování stejné léčby nepřineslo kýžený výsledek. Proto jsme se posléze, v situaci prudce se zhoršující funkce ledvin, rozhodli ke kombinované pulsní léčbě dexamethasonem a melfalanem. Tato léčba vedla k rychlému a velmi výraznému účinku se stabilizací funkce ledvin a s ústupem nefrotického syndromu. Nežádoucí účinky byly přijatelné. Od skončení pulsní léčby ještě neuplynul ani rok a nemůžeme předpovědět, jak dlouho bude navozená remise trvat.

V literatuře jsou popsány různé léčebné postupy v případě LCDD bez myelomu. Bylo publikováno několik malých studií, v nichž bylo dosaženo příznivého výsledku vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk (HDT-ASCT). Kasuisticky bylo po této léčbě popsáno vymizení renálních depozit lehkých řetězců. Problémem léčby je její toxicita. Hlavním cílem léčby je prevence selhání ledvin, protože extrarenální postižení je u LCDD zřídka klinicky významné. Z tohoto pohledu se léčba, spojená s více než 10% periprocedurální mortalitou, může jevit problematická. Stojí za to připomenout, že superiorita HDT-ASCT proti pulsní léčbě melfalanem a dexamethasonem nebyla prokázána u AL amyloidózy, tedy choroby spojené s mnohem závažnějším extrarenálním postižením než LCDD.

V kasuistických sděleních bylo popsáno úspěšné využití thalidomidu a bortezomibu v léčbě LCDD. Tato léčba je jistě slibná, ale je nákladná a v našich podmínkách je pro pacienty bez prokázaného myelomu obtížně dostupná.

Závěr: V kasuistice je popsána léčba LCDD pulsy dexamethasonu a při relapsu onemocnění pulsy melfalanu a dexamethasonu. Léčba vedla k remisi nefrotického syndromu a zabránila progresi do selhání ledvin.

Literatura

Fujita H, et al. Durable hematological response and improvement of nephrotic syndrome on thalidomide therapy in a patient with refractory light chain deposition disease. *Int J Hematol* 2011;93:673–676.

Gharwan H, Truica CI. Bortezomib-based chemotherapy for light chain deposition disease presenting as acute renal failure. *Med Oncol* 2011, online 9 April.

Herrera GA. The kidney in plasma cell dyscrasias. *Contrib Nephrol* 2007;153:1–4.

Jaccard A, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083–1093.

Lorenz EC, et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2052–2057.

Petrakis I, et al. Biopsy-proven resolution of renal light-chain deposition disease after autologous stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2020–2023.

Rajkumar SV. Prognosis and treatment of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition disease. *UpToDate* 19.3. 2011

Pacientka s IgA nefropatií a těžkou, pravděpodobně sekundární arteriální hypertenzí

Menšíková Jitka¹, Havrda Martin^{1,3}, Vernerová Zdeňka⁴, Rychlík Ivan^{2,3}

¹ I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha, ² II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha,

³ Dialyzační středisko Fresenius Medical Care, Praha 10, ⁴ Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha

Pacientce, 36leté ženě, byl v listopadu 2001 u praktického lékaře naměřen krevní tlak 200/110 mm Hg. Pacientka trpěla v posledních dvou letech občasnými bolestmi hlavy – TK ale v tomto období měřen nebyl. Byla zahájena antihypertenzní terapie: Prestarium 4 mg ½-0-0, Atenolol 25 mg 1-0-0. Pacientka užívala na hypertenzi přechodně také homeopatika. V listopadu 2002 byla hospitalizována na spádovém interním oddělení pro akceleraci hypertenze, bolesti hlavy a zvracení.

V rodinné anamnéze byl zajímavý údaj o otci pacientky, který měl arteriální hypertenzi od svých 25 let, dysplazii jedné ledviny a byl operován pro nefrolitiázu. Pacientka byla vdaná, měla dvě zdravé děti, byla nekuřačka.

V objektivním nálezu byl zjištěn TK 190/90 mm Hg, jinak bylo fyzikální vyšetření normální: BMI 22,1, diuréza 1 750 ml, GF 0,51 ml/s, proteinurie 3,79 g/l, U-leu 5–10, kultivace moči negativní, urea 12,7 mmol/l, kreatinin 361 μmol/l, kyselina močová 554 μmol/l, celkový cholesterol 6,66 mmol/l, LDL 4,68 mmol/l, celková bílkovina 56 g/l, albumin 33,6 g/l. Krevní obraz, mineralogram, CRP, glykémie, bilirubin; ALT; AST; GGT; ALP, štítná žláza, EKG – v normě.

Sonograficky byly ledviny normální velikosti s normální šíří kůry, nespecifické strukturální změny parenchymu bilaterálně, steatóza jater. Echokardiografie odhalila koncentrickou hypertrofii LK; zsLK 13 mm, EF 62 % s normální diastolickou funkcí. Oční pozadí beze změn. Doporučená medikace: Prestarium 4 mg 1-0-0, Atenolol 25 mg 1-0-0, Furon 40 mg ½-0-0.

Pacientka byla doporučena na nefrologické pracoviště, kde byla provedena biopsie ledviny s nálezem difúzní mesangioproliferativní IgA nefropatie s významnými hypertenzními vaskulárními změnami a s výraznou atrofií parenchymu.

Nemocná setrvala velmi dlouhou dobu v negativním postoji k zahájení dialýzy, ačkoli byla opakovaně poučena o rizicích tohoto

rozhodnutí. V transplantačním centru proběhlo vyšetření k preemptivní transplantaci ledviny, ke zvažení příbuzenské transplantace, ale vhodný dárc nebyl nalezen.

V srpnu 2005 byla pacientka v terminální fázi chronického onemocnění ledvin. Měla chronickou hyperkalémii (5,6 mmol/l), kompenzovanou metabolickou acidózu, hyperfosfatémii (2,23 mmol/l) a progredující sekundární hyperparatyreózu, renální anémii (Hb 94 g/l) – zahájena léčba ESA.

Jako metoda náhrady funkce ledvin zvolena peritoneální dialýza, pacientka byla zařazena do čekací listiny na transplantaci ledviny. Pacientka podepsala negativní revers k zahájení dialyzační léčby z estetických důvodů – odpor k a.v. fistuli na předloktí, odpor k peritoneálnímu katétu vyúsťujícímu v podbřišku. Se zahájením peritoneální dialýzy souhlasila až v říjnu 2005, kdy měla s-K 6,0 mmol/l, s-ureu 26,4 mmol/l, s-kreatinin 1 017 μmol/l (obr. 1).

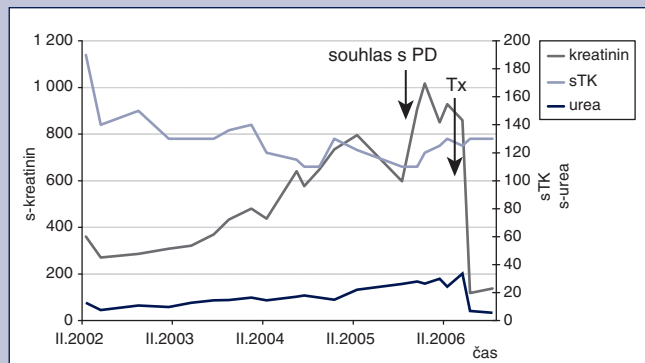
Z estetických důvodů byl katétr vyveden atypicky. Tenckoffův stočený peritoneální katétr 62 cm byl subkutánně prodloužen pomocí titanové spojky a druhého katétu a vyveden dlouhým podkožním tunelem k vyústění na pravém boku ve střední axilární čáře (obr. 2). Byla zahájena peritoneální dialýza bez komplikací.

V květnu 2006 proběhla transplantace kadaverózní ledviny s dobrým rozvojem funkce štěpu, sérová koncentrace kreatininu klesla na 120 μmol/l. Pacientka byla léčena trojkombinací imunosupresiv: tacrolimus, mykofenolat mofetil, prednison.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Martin Havrda

IgA nefropatie je nejčastější typ primární glomerulonefritidy v rozvinutých zemích. Jejím charakteristickým znakem jsou depozita imunokomplexů obsahujících imunoglobuliny IgA, která se nacházejí zejména v mesangiu. Přítomnost těchto depozit je



Obr. 1 Vývoj parametrů - systolického TK a sérových koncentrací kreatininu a urey - v čase. Šipkami je označena doba, kdy pacientka souhlasila se zahájením peritoneální dialýzy, a doba provedení transplantace ledviny.



Obr. 2 Vyústění peritoneálního katétu v pravostranné střední axilární čáře. V pravé části obrázku laterálně od pupku je patrné místo (jizva), kde jsou v podkoží titanovou spojkou napojeny dvě části katétu.

v sekčních nálezech nebo v ledvinách určených k transplantaci velmi častá (5–20 %) a u většiny osob není spojena s klinicky zjevným onemocněním.

Průběh „symptomatické“ IgA nefropatie je velmi různorodý; z číste klinického hlediska často němý a pokud hovoříme o symptomech, máme na mysli převážně známky laboratorní. Typickým projevem je mikroskopická nebo makroskopická hematurie. Proteinurie nemusí být přítomna vůbec, často je mírná, ale může se vyvinout i typický nefrotický syndrom. Z hlediska dopadu na renální funkci může být onemocnění zcela benigní, asi u 30 % diagnostikovaných případů nastává pozvolná progresie v průběhu deseti i více let, která může vyústit do terminálního selhání ledvin. U malé části nemocných choroba probíhá agresivněji, a to i pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy. Na přítomnost onemocnění mohou nemocného upozornit makroskopická hematurie, otoky při nefrotickém syndromu, příznaky arteriální hypertenze (například bolesti hlavy), případně až projevy poruchy funkce ledvin či jejich selhání.

Z patogenetického hlediska hraje u IgA nefropatie roli abnormální galaktosylace molekul imunoglobulinu IgA1, produkce protilátek IgG proti těmto molekulám, mesangiální depozice nebo formování imunokomplexů tvořených na bázi těchto molekul, aktivace mesangiálních receptorů pro IgA nebo komplementu, poškození mesangiálních buněk a aktivace sekundárních mechanismů, vedoucích ke glomeruloskleróze a k tubulointericiální fibróze.

Hodnocení prognózy nemocných s IgA nefropatií je založeno na klinických a patologických kritériích. Z klinického hlediska má prognostický význam proteinurie $> 0,5\text{--}2$ g/24 h, zejména pokud trvá v průběhu sledování, dále snížení glomerulární filtrace na < 1 ml/s v okamžiku diagnózy, přítomnost arteriální hypertenze, hypoproteinémie a hyperurikémie. Z histologického hlediska byly jako prediktory renální prognózy identifikovány zejména podíl glomerulů se segmentální sklerózou, adhezemi nebo endokapilární proliferací, procento tubulární atrofie a intericiální fibrózy. Významnou roli ovlivňující aktivitu onemocnění hrají zánětlivá a infekční onemocnění. U části nemocných dochází ke spontánní remisi. Pomocí rebiopsií bylo prokázáno, že může dojít k vymizení depozit.

Z praktického hlediska dělíme nemocné na ty, kteří mají nízké riziko progresie – s malým močovým nálezem (typicky izolovaná hematurie), s normální glomerulární filtrací, bez hypertenze, a na ty, kteří mají střední nebo vyšší riziko progresie – s proteinurií $> 0,5\text{--}1,0$ g/24 h, se sníženou glomerulární filtrací, s hypertenzí. Zvláště závažný nález představuje rychle klesající glomerulární filtrace.

Léčba IgA nefropatie je založena zejména na těsné kontrole krevního tlaku, na podávání látek inhibujících systém renin-angiotensin-aldosteron, na restrikci příjmu bílkovin a na dalších, tzv. nefroprotektivních léčebných postupech. Léčba rybím olejem se podle některých studií jeví nadějná, ale metaanalýzou nebyl její efekt prokázán. Účinnost antiagregační a antikoagulační léčby nebyla spolehlivě prokázána. Pokud jsou vzplanutí IgA nefropatie indukována recidivujícími tonsilitidami, doporučuje se provedení tonsilektomie, ale význam tohoto výkonu obecně u IgA nefropatie nebyl dostatečně prokázán. Význam kortikoterapie podávané po dobu šesti měsíců byl prokázán zejména u nemocných s proteinurií a nepříliš sníženou glomerulární filtrací ($GF > 0,8$ ml/s). Léčba vedla k poklesu proteinurie a k lepšímu zachování funkce ledvin. Význam jiných imunosupresiv nebo jejich kombinací (cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát mofetil, případně s kortikoidy) je sporný. Je nutno připomenout, že uspořádání validní kontrolované klinické studie léčby IgA nefropatie je ztíženo heterogenitou onemocnění a zpravidla malými počty pacientů. Proto není léčba

tohoto onemocnění zcela jednotná a často probíhá podle místních léčebných protokolů nefrologických pracovišť. U nemocných, u nichž onemocnění probíhá pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy klinicky (rychlý pokles glomerulární filtrace) i histologicky (čerstvé srpky), je obvykle volena léčba kombinací cyklofosfamidu a kortikoidů. U nemocných s významně sníženou glomerulární filtrací, zejména převažují-li histologicky sklerotické změny, bývá indikována pouze nefroprotektivní léčba.

Kasuistika demonstruje případ pacientky, u níž se IgA nefropatie rozvíjela plíživě a vedla poměrně brzy k selhání ledvin. Tento nepřiznivý vývoj by pravděpodobně bylo možné zbrzdit, případně zvrátit, pokud by bylo onemocnění diagnostikováno včas a správně léčeno. Zde vidíme spíše liknavost diagnostického a léčebného postupu a některá nesprávná rozhodnutí. Prvním příznakem onemocnění byla nově vzniklá cefalea způsobená pravděpodobně sekundární hypertenzí, která byla diagnostikována se zpožděním nejméně dvou let. Správně by měl být každý pacient s nově vzniklými bolestmi hlavy důkladně vyšetřen a pátrání po arteriální hypertenzi se u nemocné, jejíž otec navíc rovněž trpí hypertenzí, je nasnadě. Když byla arteriální hypertenze konečně diagnostikována, nebyla zřejmě provedena žádná vyšetření ke zjištění její příčiny. Správně by taková vyšetření měla být provedena, zvláště když se jednalo o nově vzniklou těžkou hypertenzi u mladé ženy. Byla zahájena léčba malou dávkou inhibitoru ACE a malou dávkou beta-blokátoru, která pravděpodobně nebyla dostatečně účinná. Z dnešního, ale ani tehdejšího hlediska nelze tuto léčbu považovat za optimální. Inhibitor ACE je pro tuto pacientku vhodný (pokud je zajištěna antikoncepce), dávka perindoprilu 2 mg denně je však (s výjimkou samotného zahájení léčby) nepřiměřeně nízká. Beta-blokátor není v tomto případě do úvodní linie léčby vhodný, není-li pro něj jasná indikace, např. srdeční selhání nebo tachykardie. Použitá dávka je navíc z indikace hypertenze velmi nízká. Další vývoj ukázal, že aplikovaná léčba byla zcela nedostatečná.

Hospitalizace pro akcelerovanou arteriální hypertenzi přivedla nemocnou na nefrologické pracoviště, kde byla biopsicky diagnostikována IgA nefropatie. V okamžiku diagnózy již měla pacientka všechny rizikové faktory rychlé progresie onemocnění – sníženou glomerulární filtraci, arteriální hypertenzi, proteinurii přesahující 1 g/24 h a histologický průkaz výrazných tubulointericiálních změn s atrofií renálního parenchymu. Byla indikována nefroprotektivní léčba, o níž je prokázáno, že zpomaluje progresi do selhání ledvin. Šlo o těsnou kontrolu hypertenze a podávání inhibitorů ACE. Kortikoterapie ani jiná forma imunosupresivní terapie nebyla indikována vzhledem k biopsickému nálezu, kde dominovala atrofie parenchymu a vaskulární změny, nikoli aktivní zánětlivé změny. K rozvoji selhání ledvin došlo během čtyř let od diagnózy.

Tato kasuistika poukazuje na velký význam arteriální hypertenze jako faktoru urychlujícího progresi nefropatií. U nemocných s IgA nefropatií a těžkou arteriální hypertenzí pravidelně pozorujeme rychlou progresi poruchy funkce ledvin. Včasná diagnostika a adekvátní léčba může vývoj onemocnění zpomalit, nebo i odvrátit rozvoj selhání ledvin.

Literatura

- Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis* 2011;58:992–1004.
- Floege J, Eitner F. Current therapy of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1785–1794.
- Herzenberg AM, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:310–317.
- Le WB, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2011, Advance Access, Sept 29.
- Maixnerova D, et al. The retrospective analysis of 343 Czech patients with IgA nephropathy – one center experience. *Nephrol Dial Transplant* 2011, Advance Access, Sept 2.

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 9, 2011

Rejstřík věcný

Adipocytokiny

Klinický význam zvýšené koncentrace cirkulujícího chemerinu u nově dialyzovaných pacientů – Teplan.....11

Akutní poškození ledvin

Akutní selhání ledvin „z nejasné příčiny“ – Vymětal (kasuistika), Zdražil (komentář)50
Dávkování antibiotik u kriticky nemocných s potřebou náhrady funkce ledvin – složitá teorie, empirická praxe – Matějovič, Raděj.....41
Tekutina je lék jako každý jiný – dobrý sluha i zlý pán! – Matějovič.....20
Vztah sepse a akutního poškození ledvin – složitější, než si myslíme – Matějovič...59

Akutní rejekce

První použití bortezomibu při léčbě rezistentní akutní rejekce zprostředkované protilátkami – Hanzal (kasuistika), Viklický (komentář).....15

Albuminurie

Nižší glomerulární filtrace a vyšší albuminurie jsou spojeny s horší nefrologickou prognózou – Teplan63
Renální a kardiovaskulární důsledky albuminurie – Tesař2

Altepláza

Dávka 1 mg rt-PA jedenkrát týdně jako zátka do katédrových ramének: nová perspektiva pro dlouhodobou funkci permanentních centrálních žilních katétrů – Dusilová Sulková.....10

Amyloidóza

Je smysluplné transplantovat ledvinu nemocným s AL amyloidózou? Dlouhodobé výsledky – Ryšavá65

ANCA-asociovaná vaskulitida

ANCA-asociovaná vaskulitida s torpidním průběhem – Vachek (kasuistika), Tesař (komentář).....30
Možnosti použití rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárními chorobami – Ryšavá86
Transplantace ledviny u pacientů s ANCA vaskulitidou – Viklický46

Anémie

Studie PATRONUS – methoxypolyethylen glycol-epoetin β versus darbepoetin α jedenkrát měsíčně u hemodialyzovaných nemocných – Ryšavá.....7

Antibiotická léčba

Dávkování antibiotik u kriticky nemocných s potřebou náhrady funkce ledvin – složitá teorie, empirická praxe – Matějovič, Raděj.....41

Antikoagulační léčba

Regionální antikoagulace hemoeliminačních metod u kriticky nemocných – kde je její místo? – Matějovič6

Ateroskleróza

Boření mýtu: použití blokátorů renin-angiotensinového systému u aterosklerotické renovaskulární choroby – Rychlík.....74

Biopsie

Lze riziko renální biopsie významně redukovat podáním desmopresinu? – Bouda, Matějovič.....64

Blokátory RAAS

Angiotensin II vyvolává glomerulosklerózu přímým poškozením podocytů – Tesař.....76
Boření mýtu: použití blokátorů renin-angiotensinového systému u aterosklerotické renovaskulární choroby – Rychlík.....74
Je blokáda systému RAAS přínosem i v prediálýze (stadium CKD 4–5)? – Dusilová Sulková26
Použití statinů i u nemocných s CKD zlepšuje přežívání po infarktu myokardu – Ryšavá.....44
Studie SHARP: simvastatin + ezetimib versus placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – Chábová, Tesař.....61

Diabetes mellitus

Bardoxolon zvyšuje u pacientů s diabetem a pokročilou renální insuficiencí glomerulární filtraci – Tesař60

Diabetická nefropatie

Antagonisté chemokininových receptorů – nová slibná léčba diabetické nefropatie? – Ryšavá.....57

Dialyzační léčba

Endoteliální progenitorové buňky u pacientů na mimotělních očišťovacích metodách – Teplan9
Farmakokinetika thiosulfátu sodného u hemodialyzovaných pacientů – Dusilová Sulková45
Jsou vysoké sérové koncentrace hemoglobinu nebezpečné i u nemocných léčených peritoneální dialýzou? – Ryšavá.....81
Klinický význam zvýšené koncentrace cirkulujícího chemerinu u nově dialyzovaných pacientů – Teplan11
Od diagnostiky k terapii ischemické choroby srdeční u pacientů v chronickém dialyzačním léčení: existuje optimální metoda revaskularizace? – Fojt, Rychlík.....54
Protrahovaná peritonitida po explantaci katétru u pacienta s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou – Rohál (kasuistika), Paříková (komentář)82
Radiační zátěž u hemodialyzovaných nemocných – Viklický27
Studie PATRONUS – methoxypolyethylen glycol-epoetin β versus darbepoetin α jedenkrát měsíčně u hemodialyzovaných nemocných – Ryšavá.....7
Syndrom neklidných nohou zvyšuje kardiovaskulární riziko a mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin v pravidelném dialyzačním léčení – Rychlík.....47
Vztahy mezi dobou odeslání k dialyzační léčbě a přežíváním diabetiků a seniorů v prvním roce dialýzy – Rychlík4

Dietní léčba

Dietoterapie v konzervativní léčbě chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů – Teplan18

Diuretická léčba

Kardiorenální syndrom a dekompenzace srdečního selhání: jak zacházet s diuretiky? – Matějovič96

Endoteliální dysfunkce

Endoteliální progenitorové buňky u pacientů na mimotělních očišťovacích metodách – Teplan9

ERA-EDTA

48. kongres ERA-EDTA v Praze (23.–26. 6. 2011) – Tesař.....52

ESA

Studie PATRONUS – methoxypolyethylen glycol-epoetin β versus darbepoetin α jedenkrát měsíčně u hemodialyzovaných nemocných – Ryšavá.....7

Fabryho nemoc

Koincidence IgA nefropatie a Fabryho choroby – Maixnerová (kasuistika), Ryšavá (komentář).....49

Glomerulární filtrace

Bardoxolon zvyšuje u pacientů s diabetem a pokročilou renální insuficiencí glomerulární filtraci – Tesař60
Jaká je nejlepší alternativa k inulinové clearanci při stanovení glomerulární filtrace u nemocných s dekompenzovanou alkoholickou cirhózou? – Teplan40
Nižší glomerulární filtrace a vyšší albuminurie jsou spojeny s horší nefrologickou prognózou – Teplan63
Stanovení glomerulární filtrace u nefrotického syndromu – Teplan39

Glomerulonefritida

Je aktivace receptoru pro EGF hlavním mechanismem poškození glomerulů u rychle progredující glomerulonefritidy? – Tesař90
Možnosti použití rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárními chorobami – Ryšavá86
Nové poznatky o genetickém původu membranózní glomerulonefritidy – Ryšavá 23

Glomeruloskleróza	
Angiotensin II vyvoláva glomerulosklerózu priamym poškodením podocytů – Tesař76	
Možnosti použítí rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárnimi chorobami – Ryšavá.....86	
Hemoelimináční metody	
Regionální antikoagulačné hemoelimináčních metod u kriticky nemocných – kde je její místo? – Matějovič.....6	
Hemoglobin	
Jsou vysoké sérové koncentrace hemoglobinu nebezpečné i u nemocných léčených peritoneální dialýzou? – Ryšavá.....81	
Hepatorenální syndrom	
Funkce ledvin u jaterních chorob – co je důležité pro nefrologa – Matějovič.....72	
Hypertenze	
Aliskiren snižuje aktivitu sympatického nervového systému a krevní tlak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin – Teplan.....92	
Pacientka s IgA nefropatií a těžkou, pravděpodobně sekundární arteriální hypertenzí – Menšíková et al. (kasuistika), Havrda (komentář)99	
Renální denervace jako možnost léčby rezistentní hypertenze – Ryšavá.....13	
Renální denervace: potenciální ovlivnění hypertenze u nemocí ledvin – Ryšavá93	
Hypokalcémie	
Úprava závažné refrakterní hypokalcémie po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou terapatidem – Dusilová Sulková66	
Chronické onemocnění ledvin	
Aliskiren snižuje aktivitu sympatického nervového systému a krevní tlak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin – Teplan.....92	
Dietoterapie v konzervativní léčbě chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů – Teplan18	
Je blokáda systému RAAS přínosem i v predialýze (stadium CKD 4–5)? – Dusilová Sulková26	
Použití statinů i u nemocných s CKD zlepšuje přežívání po infarktu myokardu – Ryšavá44	
Studie SHARP: simvastatin + ezetimib versus placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – Chábová, Tesař.....61	
Syndrom neklidných nohou zvyšuje kardiovaskulární riziko a mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin v pravidelném dialyzačním léčení – Rychlík47	
Imunosupresivní léčba	
Mykofenolát mofetil udržuje remisi lupusové nefritidy lépe než azathioprin – Tesař91	
Udržovací imunosuprese intravenózním inhibítozem kostimulace – belataceptem (CTLA4-Ig) – Vítko.....34	
Ischemická choroba srdeční	
Od diagnostiky k terapii ischemické choroby srdeční u pacientů v chronickém dialyzačním léčení: existuje optimální metoda revaskularizace? – Fojt, Rychlík.....54	
Použití statinů i u nemocných s CKD zlepšuje přežívání po infarktu myokardu – Ryšavá44	
Jaterní cirhóza	
Funkce ledvin u jaterních chorob – co je důležité pro nefrologa – Matějovič.....72	
Jaká je nejlepší alternativa k inulinové clearance při stanovení glomerulární filtrace u nemocných s dekompenzovanou alkoholickou cirhózou? – Teplan40	
Kalcifylaxe	
Farmakokinetika thiosulfátu sodného u hemodialyzovaných pacientů – Dusilová Sulková45	
Kalcifylaxe – Šafránek (kasuistika), Dusilová Sulková (komentář)29	
Kardiorenální syndrom	
Kardiorenální syndrom a dekompenzace srdečního selhání: jak zacházet s diuretiky? – Matějovič96	
Kostní metabolismus	
Sklerostin a jeho význam v kontextu renální osteopatie – Dusilová Sulková.....79	
Výpovědní hodnota sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů – Dusilová Sulková95	
Lupusová nefritida	
Mykofenolát mofetil udržuje remisi lupusové nefritidy lépe než azathioprin – Tesař91	
Nefropatie	
Aliskiren v kombinaci s losartanem u IgA nefropatie: otevřená pilotní studie – Rychlík56	
Genetická predispozice k IgA nefropatii určuje především intenzitu imunologické odpovědi – Tesař37	
Koincidence IgA nefropatie a Fabryho choroby – Maixnerová (kasuistika), Ryšavá (komentář)49	
Pacientka s IgA nefropatií a těžkou, pravděpodobně sekundární arteriální hypertenzí – Menšíková et al. (kasuistika), Havrda (komentář)99	
Nefrotický syndrom	
Angiopoetinu podobný protein 4 může být dlouho hledaným faktorem vyvolávajícím proteinurii u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů – Tesař22	
Stanovení glomerulární filtrace u nefrotického syndromu – Teplan39	
Nemoc lehkých řetězců	
Nemoc lehkých řetězců (LCDD) – Havrda et al. (kasuistika, komentář)67	
Neutropenie	
Neutropenie po transplantaci ledviny je spojena s horšími výsledky – Viklický77	
Obezita	
Cílená redukce pokročilé glykace zlepšuje renální funkci v obezitě – Teplan77	
Otrava houbami	
Akutní selhání ledvin „z nejasné příčiny“ – Vymětal (kasuistika), Zadražil (komentář)50	
Peritonitida	
Protrahovaná peritonitida po explantaci katétru u pacienta s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou – Rohál (kasuistika), Paříková (komentář)82	
Permanentní centrální žilní katétr	
Dávka 1 ml rt-PA jedenkrát týdně jako zátko do katéetrových ramének: nová perspektiva pro dlouhodobou funkci permanentních centrálních žilních katétrů – Dusilová Sulková10	
Polycystická choroba ledvin	
PET/CT – metoda volby pro rozpoznání infikovaných renálních cyst? – Dusilová Sulková79	
Produkty pokročilé glykace (AGE)	
Cílená redukce pokročilé glykace zlepšuje renální funkci v obezitě – Teplan77	
Proteinurie	
Angiopoetinu podobný protein 4 může být dlouho hledaným faktorem vyvolávajícím proteinurii u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů – Tesař22	
Je blokáda systému RAAS přínosem i v predialýze (stadium CKD 4–5)? – Dusilová Sulková26	
Renální denervace	
Renální denervace jako možnost léčby rezistentní hypertenze – Ryšavá.....13	
Renální denervace: potenciální ovlivnění hypertenze u nemocí ledvin – Ryšavá93	
Retroperitoneální fibróza	
Je prednison lepší než tamoxifen v léčbě idiopatické retroperitoneální fibrózy? – Ryšavá.....75	
Sepse	
Vztah sepsy a akutního poškození ledvin – složitější, než si myslíme – Matějovič59	
Systémový lupus erythematodes	
Možnosti použítí rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárnimi chorobami – Ryšavá86	
Nová možnost léčby nemocných se SLE: belimumab – Ryšavá.....24	
Tekutinová bilance	
Tekutina je lék jako každý jiný – dobrý sluha i zlý pán! – Matějovič.....20	
Transplantace ledviny	
Histologické vyšetření dárcovské ledviny – Viklický12	
Je smysluplné transplantovat ledvinu nemocným s AL amyloidózou? Dlouhodobé výsledky – Ryšavá65	
Neutropenie po transplantaci ledviny je spojena s horšími výsledky – Viklický67	
První použítí bortezomibu při léčbě rezistentní akutní rejekce zprostředkované protilátkami – Hanzal (kasuistika), Viklický (komentář)15	
Přirozený vývoj chronických změn transplantovaných ledvin – Viklický28	
Transplantace ledviny u pacientů s ANCA vaskulitidou – Viklický46	
Transplantační tolerance 2011 – co je nového? – Viklický et al.70	
Úprava závažné refrakterní hypokalcémie po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou terapatidem – Dusilová Sulková.....66	
Výpovědní hodnota sérových koncentrací PTH u transplantovaných pacientů – Dusilová Sulková.....95	
Trombotická trombocytopenická purpura	
Možnosti použítí rituximabu v léčbě nemocných s glomerulárnimi chorobami – Ryšavá.....86	

Rejstřík jmenný

(původní komentované práce, řazené abecedně podle prvního autora)

Ahmed AK, et al. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:3977–3982.	26	Harcourt BE, et al. Targeted reduction of advance glycation improves renal function in obesity. <i>Kidney Int</i> 2011;80:190–198.	77
Baigent C, et al. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2011, 377:2181–2192.	61	Hemmelgarn BR, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:303–312.	10
Bayer O, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. <i>Crit Care Med</i> 2011;39:1335–1342.	20	Herrmann SMS, et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011;26:2032–2036.	65
Blankestijn PE, et al. Renal denervation: potential impact on hypertension in kidney disease. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2011;26:2732–2734.	93	Hetzl GR, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011;26:232–239.	6
Bolée G, et al. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. <i>Nat Med</i> 2011; in print.	90	Hofstra JM, et al. Estimated glomerular filtration rate in the nephrotic syndrome. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2011;26:550–556.	39
Carrera F, et al. Maintenance treatment of renal anaemia in hemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:4009–4017.	7	Hurst FP, et al. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States renal data system. <i>Transplantation</i> 2011;92:36–40.	67
Cejka D, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011, May 25 [Epub ahead of print].	79	Chrysochou C, et al. Dispelling the myth: the use of Renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2011, in print.	73
Cejka D, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2011;6:877–882.	79	Jager de DJ, et al. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011;26:652–658.	4
Clement LC, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. <i>Nat Med</i> 2011;17:117–122.	22	Jouret F, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2011; 6:1644–1650.	79
De Mauri A, et al. Estimated radiation exposure from medical imaging in hemodialysis patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2011;22:571–578.	27	Kovesdy CP, et al. Diagnostic accuracy of serum parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. <i>Nephron Clin Pract</i> 2011;118:c78–c85.	95
Dooley MA, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. <i>N Engl J Med</i> 2011;365:1886–1895.	91	Krieter DH, et al. Endothelial progenitor cells in patients on extracorporeal maintenance dialysis therapy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:4023–4031.	9
Eyler RF, et al. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. <i>Nat Rev Nephrol</i> 2011;7:226–235.	41	La Manna G, et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011;26:1976–1983.	47
Farese S, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2011;6:1447–1455.	45	Manno C, et al. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound – guided kidney biopsy: A randomized controlled trial. <i>Am J Kidney Dis</i> 2011;57:850–855.	64
Felker GM, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:797–805.	96	Mehta RL, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. <i>Intensive Care Med</i> 2011;37:241–248.	59
Fukuda A, et al. Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli causes progression of end stage kidney disease. <i>Kidney Int</i> 2011, in print.	76	Molnar MZ, et al. Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2011;6:1973–1981.	81
Gansevoort RT, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. <i>Kidney Int</i> 2011;80:93–104.	63	Navarra SV, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2011;377:721–731.	24
Geetha D, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. <i>Transplantation</i> 2011;91:1370–1375.	46	Navarro MD, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. <i>Transplantation</i> 2011;91:432–439.	12
Gharavi AG, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. <i>Nature Genet</i> 2011;43:321–327.	37	Nogueira EL, et al. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five case reports. <i>Transplantation</i> 2011;92:316–320.	66
Grams ME, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2011;6:966–973.	20		

Pergola PE, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2011;365:327–336.60	Stegall MD, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2011;11:698–670.28
Rognant N, et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis? <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2010;25:3569–3575. 40	Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2010;376:1903–1909.13
Sayed SG, et al. An orally active chemokine receptor CCR2 antagonist prevents glomerulosclerosis and renal failure in type 2 diabetes. <i>Kidney Int</i> 2011;80:68–78.57	Szumner K, et al. Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction. <i>Kidney Int</i> 2011;79:997–1004.44
SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9 438 patients with chronic kidney disease. <i>Am Heart J</i> 2010;160:785–794.61	Tang SCW, et al. Aliskiren combined with losartan in immunoglobulin A nephropathy: an open-labeled pilot study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011;26:1976–1983.56
Siddiqi L, et al. Akiskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2011;26:2930–2934. 92	Vaglio A, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2011;378:338–346.75
Singh V, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. <i>J Hepatol</i> 2011, in print.72	Yamamoto T, et al. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:4017–4023.11
Stanescu HC, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:616–626.23	



Pozvání na 12th Prague Postgraduate Training Course in Nephrology, 20.–21. 1. 2012

Milé kolegyně, vážení kolegové,

dovolu mi pozvat Vás na tradiční vzdělávací kurs 12th Prague Postgraduate Training Course in Nephrology (Nephrology Winter School), který se koná ve dnech 20.–21. 1. 2012 v Kongresovém centru IKEM (Václavská 1958/9, Praha 4). Kurs je určen pro všechny zájemce z řad nefrologů i ostatních lékařů a je tematicky zaměřen na vybranou problematiku v nefrologii – pro tento rok na téma:

„New trends in the diagnostics and treatment of glomerulonephritis“

Probrána budou následující témata:

1. Diagnostika a epidemiologie
2. Genetika a histologie glomerulopatií
3. Podocytopatie
4. Sekundární glomerulopatie

Přednášet budou přední evropské nefrologové (E. Ritz, M. Praga, L. Gesualdo, I. Bajema, H.-J. Anders, I. Neumann).

Podrobný program a organizační podrobnosti viz www.nefrol.cz. Přihlášky na kurs lze podat do 6. 1. 2012, pouze elektronicky na e-mail: renata.dudkova@ikem.cz (v kopii rychlik@cesnet.cz). Akce je dále podpořena 25 cestovními granty ČNS pro členy ČNS do 35 let věku. Těšíme se na Vaši účast.

Za organizační výbor
Ivan Rychlík, Vladimír Tesař