

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník X Číslo 1

Únor 2012

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie 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**

ČLEN SKUPINY  Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2012

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

NOVINKY V NEFROLOGII

- *Renální sympatektomie jako způsob léčby hypertenze* 2

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Epidemie D+HUS v Německu* 4

- *Kombinace sirolimu, inhibitoru ACE a statinu v léčbě IgA nefropatie* 5

- *Léčba lupusové nefritidy rituximabem: studie LUNAR* 7

- *Dlouhý mezidialyzační interval zvyšuje mortalitu dialyzovaných pacientů* 8

- *Vliv předdialyzační natrémie a obsahu natria v dialyzátu
na mortalitu dialyzovaných pacientů: výsledky studie DOPPS* 9

- *Růstový hormon v pravidelném dialyzačním léčení?
Výsledky studie OPPORTUNITY* 11

- *Imunosupresiva a kostní metabolismus u transplantovaných pacientů* 13

- *Překvapivé informace o korekci anémie u nemocných
po transplantaci ledviny* 14

KASUISTIKA

- *Párová výměna ledvin k transplantaci* 15



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Renální sympatektomie jako způsob léčby hypertenze

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Úvod

Hypertenze, srdeční selhání a chronické selhání ledvin představují celosvětový zdravotnický problém. Jeho význam netkví jen ve vysoké prevalenci v rozvinutých zemích světa, ale v dramatickém nárůstu výskytu v rozvojových zemích. Současné léčebné postupy zahrnují farmakologickou intervenci a doporučení změny životního stylu. Nicméně, pravidelné kontroly krevního tlaku a adekvátní úprava medikace zůstávají dosud i v zemích s rozvinutým a dostupným zdravotnictvím zcela nedostatečné. Pouze jedna třetina nemocných je adekvátně léčena a pravidelně kontrolována. U další třetiny je sice léčba zahájena, ale bez pravidelné kontroly a úpravy medikace. Poslední třetina nemá léčbu vůbec zavedenu a hypertenze je často zachycena až ve stadiu závažných orgánových komplikací (Ritz et al., 2009). Není proto divu, že nemocných s komplikacemi hypertenze, především kardiálními a ledvinovými, dramaticky přibývá. Zvláštní jednotku představuje tzv. rezistentní hypertenze. Při ní přes veškerou medikamentózní léčbu zůstává systémový krevní tlak trvale zvýšený a onemocnění dospěje nevratně do stadia závažného orgánového poškození. Z tohoto aspektu je v současné době věnována stále větší pozornost sympatickému nervovému systému, jehož zvýšená aktivita se na rozvoji a fixaci hypertenze velmi významně podílí.

Funkce sympatického nervového systému a jeho zvýšená aktivita

Sympatická nervová vlákna přicházející do ledvin (eferentní dráha) jsou zakončena v cévní stěně, v juxtaglomerulárním aparátu a v renálních tubulech. Stimulace těchto nervových vláken zvyšuje též uvolňování reninu, zvyšuje reabsorpci Na v tubulech a snižuje průtok krve ledvinou (Kirchheim et al., 1989). Tyto složky nervové regulace renálních funkcí jsou významně stimulovány za situací spojených s hyperaktivitou sympatiku a vedou ke zvýšení krevního tlaku, významněji u hypertoniků. Následné snížení průtoku krve ledvinou a snížení glomerulární filtrace jsou pak spojeny s poškozením renální funkce, u kardiorenálního syndromu spolu s rozvojem srdečního selhání. Často užívaná farmakoterapie (centrální sympatolytika, beta-blokátory, inhibitory ACE, blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II [ARB] a diuretika) mohou zvýšenou sympatickou aktivitu významně snížit. Léčba má však svoje limity dané individuálním účinkem, compliance a nežádoucími účinky léčiv.

Velmi významnou roli v sympatickém nervovém systému hrají senzorká aferentní vlákna (aferentní dráha), která odvádějí podněty vycházející z poškozené ledvinové tkáně, např. při ischemii, hypoxii, toxickém poškození, zánětu apod., centrálně. Tím zprostředkovávají přímé ovlivnění sympatiku nejenom v ledvinách, ale i v dalších orgánech, především v srdci a periferních cévách. Proto renální denervace spojená se snížením celkové sympatické nervové aktivity může příznivě ovlivnit nejenom hypertenzi, ale i hypertrofii levé komory srdeční, progresi renální insuficience, retenci tekutin při srdečním selhání, kardiorenální syndrom a syndrom náhlé srdeční smrti (DiBona et al., 2003).

Role sympatického nervového systému při kardiovaskulárních a renálních onemocněních

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému zasahuje rozhodujícím způsobem do patofyziologického komplexu rozvoje a fixace hypertenze, stavů převodnění (především ve spojení s kardiálním selháním) a progresi ledvinových onemocnění (DiBona, 2004). Dlučnická radioizotopovou metodou byla prokázána zvýšená koncentrace katecholaminů, především noradrenalinu v oblasti renálních tepen u esenciální hypertenze a tzv. juvenilní hypertenze (vyloučena sekundární hypertenze) (Schlaich et al., 2004). U pacientů je zjišťován zrychlený srdeční puls, zvýšený srdeční výdej a renovaskulární rezistence (Esler et al., 1989). Byla potvrzena negativní prediktivní korelace mezi zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému a srdečním selháním (vyžadujícím až transplantaci srdce) (Peterson et al., 2005).

Také chronické onemocnění ledvin včetně renálního selhání je spojeno s hyperaktivitou sympatiku (Ligtenberg et al., 1999). Progrese renálního onemocnění může být zpomalena centrálními sympatolytiky (např. moxonidilem či rilmenidinem), která působí jak prostřednictvím receptorů v ledvinách, tak centrálně v oblasti regulace sympatického nervového systému. Látky z této skupiny tak ovlivňují receptory a aferentní senzorkou dráhu sympatických nervových vláken vedoucí z ledvinové tkáně a současně snižují i účinek centrální (Vonend et al., 2003).

Katetrizační radiofrekvenční sympatická renální denervace

Sympatický nervový systém se velmi významně podílí na komplexu patofyziologie hypertenze, stavů převodnění a retence tekutin spojených se srdečním selháním a progresí renální insuficience. Chirurgické metody sympatektomie byly spojeny s vysokou perioperační morbiditou i mortalitou a měly četné komplikace v oblasti poruch motility střev, močového měchýře a erektilní dysfunkce spolu s častou posturální hypotenzí (Morrissey et al., 1953). Přes četné komplikace zastávalo ovlivnění sympatického nervového systému velmi významné místo v léčbě hypertenze. Chirurgická intervence přinášela v původní technice paraspinalní ganglionektomie závažné a vícečetné orgánové komplikace. Avšak ani farmakoterapie nebyla vždy účinná a také přinášela četné vedlejší komplikace, především z ovlivnění CNS.

Anatomicky se nacházejí sympatické nervové pleteně, a to jak aferentní, tak eferentní, v adventicii renálních tepen, což nepochybně přispívá k obtížnosti přímé intervence.

Novou perspektivní technikou zjednodušující přístup k sympatickému nervovému pletení je využití perkutánní katetrizační techniky s ablací renální sympatické pleteně radiofrekvenčními pulsy. Technika selektivního zavedení speciálního katétru cestou a. femoralis do a. renalis (aa. renales) umožňuje bezpečné zacílení do oblasti stěny renální tepny a přesně monitorovanou aplikaci 6–8 radiofrekvenčních pulsů při postupném rotačním posunu katétru renální tepnou laterálně. Radiofrekvenční pulsy dodává radiofrekvenční generátor spojený in-line technikou se speciálním ablačním katétre. Na monitoru je sledován nejenom postup katétru tepnou, ale současně i teplota

na jeho konci, aby se předešlo tepelnému poškození stěny, a také impedance, aby výboje byly stejnoměrné. Vlastní proces ablace v jedné tepně trvá v závislosti na anatomických poměrech pouze kolem dvou minut. Přesnost zacílení vyžaduje pečlivé navedení katétru do každé z obou renálních tepen a monitoraci celkového stavu, především krevního tlaku a pulsu. Proto i při jednoduché anatomii jedné tepny na každé straně je z hlediska časového nutno u výkonu počítat asi se 60 minutami. Výkon je technicky spojen s podáním kontrastní látky, které umožňuje přesnou lokalizaci hrotu katétru, a též s podáním antikoagulace. Při radiofrekvenčním poškození sympatické nervové pleteně se v důsledku poškození aferentní nervové dráhy objevují nevelké bolesti v oblasti bederní, které spontánně odezní a lze je event. ovlivnit podáním malého množství analgetika. Na rozdíl od dilatace stenóz renálních tepen, kdy většinou bezprostředně dochází k závažnému poklesu TK, radiofrekvenční sympatektomie není bezprostředně spojena s významnou oběhovou odezvou a pokles tlaku je pozvolný s maximem v rozmezí 1–3 měsíců po výkonu. Je však nadále setrvalý a na základě výsledků současných studií i dlouhodobý. Pravděpodobnost poškození stěny renální tepny je při respektování anatomických poměrů a všech předepsaných postupů minimální a z tohoto aspektu se jeví metoda jako velmi bezpečná. Zatím byla indikována u těžko korigovatelné hypertenze, kdy podání pěti a více antihypertenziv neupravilo závažnou hypertenzi a nemocný byl ohrožen rozvojem orgánového poškození spolu s kardiální a renální insuficiencí. Z důvodu nedostatku dlouhodobějších výsledků a také s ohledem na nutnost podání kontrastní látky byli indikováni zatím nemocní s normální renální funkcí. Podobně jako u jiných katetrizačních výkonů představuje podání kontrastní látky při snížené renální funkci zvýšené riziko vzniku kontrastové nefropatie. Lze však očekávat, že i zde se indikační pole rozšíří a nemocní se závažnou medikamentózně nekorigovatelnou hypertenzí a současně se sníženou renální funkcí by mohli být indikováni k ablační sympatektomii tak, aby mohli z výkonu dlouhodobě profitovat. Výkon také není indikován u nemocných se stenózou renální tepny, protože u té je v popředí přímé ovlivnění hypoxické hypoperfundované ledviny a enormní aktivace systému renin-angiotensin. Při ablační sympatektomii je primárním sledovaným ukazatelem snížení produkce katecholaminů, především noradrenalinu. Současně je však jakékoliv spojení s RAA. Po oboustranné radiofrekvenční ablační sympatektomii klesá přímé vyplavení noradrenalinu z oblasti renální až o 47 % (Krum et al., 2009).

První multicentrická klinická studie s užitím katetrizační radiofrekvenční sympatektomie

V této studii provedené u 45 nemocných s medikamentózně nekorigovatelnou hypertenzí a publikované v *Lancetu* bylo zachyceno snížení TK v intervalu jednoho až tří měsíců po výkonu v rozmezí 14–27 (sTK) a 10–11 (dTK) mm Hg a toto snížení přetrvávalo po celou dobu sledování více než 12 měsíců. Medián výkonu u relativně zkušených týmů byl kolem 40 minut. Autoři v uvedené publikaci nezachytili závažnější komplikace, jako je tepenné aneurysma, stenóza či disekce renální tepny, nicméně u všech pacientů byla po výkonu provedena kontrolní angiografie a pak MR angiografie.

Perkutánní radiofrekvenční denervace s užitím katétru byla uskutečněna od června 2007 do listopadu 2008 s následným jednoletým sledováním. Průměrný věk nemocných byl 58 roků (37–76 roků), v souboru bylo 44 % žen. Z doprovodných onemocnění byl zachycen dvakrát diabetes mellitus léčený dietou a perorálními antidiabetiky. V antihypertenzní medikaci byly zastoupeny především inhibitory ACE a ARB (96 % nemocných), dále beta-blokátory (76 %), bloká-

tory kalciového kanálu (69 %) a přímá vazodilatancia (18 %). Navíc 96 % nemocných užívalo diuretika. Z celkem 50 zařazených muselo být pět nemocných vyloučeno z technických důvodů (měli vícečetné tepny, které mají menší průsvit 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 tepny renální arteriografií před vyšetřením, bezprostředně po něm a dále v intervalu 14–30 dní. Současně bylo provedeno vyšetření MR angiografie 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 vzorce MDRD činila 1,3 ml/s. Statisticky signifikantní pokles systolického i diastolického TK byl zaznamenán již bezprostředně po zákroku s maximem v 1.–3. měsíci. Měřené hodnoty katecholaminů klesly až o 47 %. Jedenkrát zjištěná disekce stěny renální arterie před vlastním vyšetřením byla indikací ke zrušení indikace katéetrové radiofrekvenční denervace.

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

Využití nové metodiky v klinické praxi

Katetrizační radiofrekvenční sympatická renální ablace představuje technicky novou, relativně bezpečnou metodu vycházející z dobře známých mechanismů účinky hyperaktivity sympatického nervového systému na hypertenzi, remodelaci myokardu a progresi renální insuficience. Současné indikace zahrnují nemocné s farmakologicky nekorigovatelnou hypertenzí (zatím kombinace více než pěti antihypertenziv), normální renální funkci a jednoduchou anatomii renálních tepen (vícečetné tepny musejí být individuálně posouzeny). Není indikována pro nemocné se stenózou renálních tepen ani při pokročilejší renální či kardiální insuficienci. Její účinek je dlouhodobý, nástup účinku postupný. Klinicky lze očekávat dlouhodobé významné snížení antihypertenzní medikace. Předpokládá se, že regenerace sympatické nervové bude minimální. Nebyla prokázána v aferentních vláknech a v eferentních pouze v omezené míře.

Katetrizační sympatektomie neovlivňuje nepříznivě další orgánové systémy řízené sympatickými nervy (střeva, močový měchýř a erektilní dysfunkce) ani nevyvolává posturální hypotenzi. Lokální účinek spojený s poklesem vyplavení katecholaminů (noradrenalinu) působí na centrální řízení sympatického nervového systému. Sympatektomie ovlivňuje příznivě remodelaci myokardu a ostatní cévní změny spojené se závažnou hypertenzí a hyperaktivitou sympatiku. Lze očekávat významné snížení hyperaktivity sympatiku u nemocných s metabolickým syndromem, a tím pozitivní vliv na rozvoj diabetické nefropatie jak v experimentu, tak v klinické studii (Luippold et al., 2004; Strojek et al., 2001). Podobný účinek lze předpokládat i u hypertenze spojené s obezitou, kde se vedle hyperaktivity sympatiku uplatňuje i zvýšená reabsorpce Na.

Jak dokládají mikroneurografické studie ve svalu (např. Hausberg et al., 2002), sympatická nervová aktivita je významně zvýšena u ne-

mocných s chronickým onemocněním ledvin. Je nepochybné, že se zde uplatňuje periferní sympatická aktivita aferentní i eferentní spolu s následnou centrální sympatickou aktivitou. Lze očekávat, že s rozvojem katetrizační radiofrekvenční sympatektomie budou získány další poznatky, které by mohly u indikovaných nemocných přispět ke zpomalení progresu renálního onemocnění.

Literatura

- DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:197–200.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003;41:621–624.
- DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004;43:147–150.
- Esler M, Jennings G, Lambert G. Norepinephrine release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:1405–1465.
- Hausberg M, Kosch KH, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974–1979.
- Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr* 1989;67:858–864.
- Koomans HA, Blankstijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524–537.
- 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.

- Ligtenberg G, Blankenstijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999;340:1321–1328.
- Luippold G, Beilharz M, Muhlbauer B. Chronic renal denervation prevents glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:342–347.
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in treatment of hypertension: a review of 122 cases. *Lancet* 1953;1:403–408.
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:906–913.
- Ritz E, Bakris G. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2009;373:1157–1158.
- Ritz E, Rump LC. Control of sympathetic activity—new insights, new therapeutic targets. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:1048–1050.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169–175.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a treatment approach for hypertension: novel implication for an old concept. *Hypertension* 2009;54:1195–1201.
- Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:933–939.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.
- Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympaticoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:602–605.
- Vonend O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003;21:1709–1717.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Epidemie D+HUS v Německu

Frank Ch, Werber D, Cramer JP, et al., for the HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771–1780.

Infekce způsobená kmeny *Escherichia coli* produkujícími Shiga-toxin (STEC) je relativně vzácné onemocnění, které se může manifestovat střevním diskomfortem, průjmy, krvavými průjmy až těžkou hemoragickou kolitidou. U určité části nemocných se vyvine hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Tento typ HUS se také označuje jako typický, resp. D+HUS, jelikož je asociovaný s průjmy (diarrhoea) způsobenými Shiga-like toxinem (Stx). V Evropské unii bylo v roce 2009 hlášeno celkem 3 573 nemocných s infekcí STEC; roční mortalita v důsledku této infekce se pohybuje v posledních několika letech mezi 3–6 případy (Kielstein, 2011). HUS patří do širší skupiny onemocnění, pro která je typický vznik trombotické mikroangiopatie (TMA), ale kromě trombocytopenie a hemolytické anémie zde dochází k rozvoji akutního renálního poškození/selhání. Jde o onemocnění postihující zejména malé děti do věku šesti let, v dospělosti je poměrně vzácný. Pokud se vyskytne u starších jedinců, mívá onemocnění často i horší prognózu. Syndrom D+HUS se asociuje nejčastěji s infekcí *E. coli* sérotyp 0157:H7. Zdrojem infekce bývají zejména přežvýkavci, např. hovězí dobytek. Mezilidský přenos je možný.

Komentovaný článek se zabývá epidemií Stx produkující *E. coli*, která se vyskytla v několika regionech Německa v loňském roce, konkrétně od května do července 2011. Případ, který byl zahrnut do statistik epidemie, se musel manifestovat příznaky HUS nebo těžké gastroenteritidy s prokázanou přítomností Stx produkující *E. coli*. Nejčastěji se vyskytující sérotyp byl 0104:H4, ale byly zaznamenány i jiné. Za začátek epidemie byl stanoven 1. květen, jako konec 4. červenec. Epidemie kulminovala mezi 21. a 22. květnem a nejvíce zasaženy byly severní části Německa. Během tohoto období bylo v Německu nahlášeno 3 816 případů STEC infekce, z nichž u 845 (22 %) se vyvinul HUS. Celkem 54 nemocných zemřelo (36 v důsledku HUS [mortalita 4,2 %] a 18 z důvodu těžké gastroenteritidy [mortalita 0,6 %]). Nepřekvapuje, že medián věku v případech úmrtí na HUS byl 74 let (rozptyl 20–91), zatímco u formy s gastroenteritidou byl medián vyšší (82 let; rozptyl 38–89). Naopak

velmi neobvyklé na této epidemii je to, že 88 % případů postihlo dospělé jedince (medián věku byl 42 let) a 68 % postižených tvořily ženy. Medián inkubační doby byl 8 dní a medián doby od začátku průjmu do rozvoje HUS byl 5 dní. První případ se pravděpodobně objevil 8. května, pak již výskyt exponenciálně narůstal.

V úvodu článku autoři popisují epidemiologický dohled v Německu, kdy každá nákaza STEC musí být detekující laboratoří hlášena spádovému zdravotnímu odboru. Lékaři musejí také vyplnit dotazník týkající se symptomů onemocnění a zda je, či není přítomen HUS (definován jako trombocytopenie $< 150\,000 \times 10^9$ v ml, hemolytická anémie a renální dysfunkce). Anonymní data jsou pak elektronicky zasílána do federální databáze.

Autoři článku dále analyzují konkrétní data ze souboru nemocných, kteří byli léčeni v hamburském University Medical Center (HUMC). Celkem zde bylo vyšetřeno 166 nemocných, kteří trpěli symptomy, které by mohly souviset s infekcí STEC (krvavé průjmy, bolesti břicha, zvracení). U dospělých se v porovnání s dětmi častěji vyskytovaly krvavé průjmy (91 % vs. 64 %), naopak zvracení u nich bylo méně časté. Bolesti břicha mělo 90 % pacientů (bez závislosti na věku). Zajímavé je, že známky zánětu, např. leukocytóza a vysoké CRP, se vyskytovaly spíše výjimečně. Ze všech vyšetřených jich nakonec bylo 135 hospitalizováno a dále sledováno. Ve sledované kohortě se STEC prokázal u 59 nemocných, u 12 z nich (20 %) se vyvinul HUS. Vstupní charakteristiky se mezi pacienty, kteří byli STEC pozitivní a vyvinul/nevyvinul se u nich HUS, nelišily. Vznik HUS byl ale velmi náhlý a ke kompletní laboratorní manifestaci HUS došlo během dvou dní. Mikrobiologická charakteristika patogenního kmene odhalila, že u nemocných s HUS šlo o sérotyp 0104:H4, který má schopnost fermentovat sorbitol a je pro něj charakteristická zvýšená exprese β -glukuronidázy. Tento kmen patří k vysoce enteroagresivním kmenům a důležité je, že produkuje Stx-2, který má vyšší virulenci. Pro tento kmen je navíc charakteristické, že je rezistentní na β -laktamová antibiotika (ampicilin), cefalosporiny 3. generace a fluorované chinolony. Citlivost vykazoval pouze na carbapenemy a ciprofloxacin.

Kromě nemocných v Německu byla hlášena infekce STEC také u 140 cizinců, kteří cestovali v dané době do Německa. Z toho u 51 došlo k rozvoji HUS, dva nemocní zemřeli a zbylých 89 měli krvavé průjmy v důsledku těžké gastroenteritidy.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Celosvětově až 70 % případů Stx-HUS bývá způsobeno sérotypem *E. coli* 0157:H7. Tento sérotyp má v porovnání s ostatními typy unikátní biochemické vlastnosti. Není schopen fermentovat sorbitol a dále má schopnost velmi vysoké adherence k epitelu enterocytů, kde se vazbou na membránový protein intimin uchytlí (Noris, 2005). V napadeném enterocyту se uvolňuje Stx a ten se transcelulárním transportem dostane do krevního oběhu, kde se naváže predominantně na polymorfonukleáry. Jímí je pak transportován po celém těle a uchycuje se na místech, která jsou k tomu vnímavá, jako jsou glomerulární endoteliální buňky. Vazebným místem je globotriaosylceramid Gb3, který se v ledvinách hojně vyskytuje. Stx-2 se váže až tisíckrát silněji než Stx-1, proto má HUS vyvolaný tímto toxinem výrazně horší průběh. Endocytózou se pak Stx dostává do nitra buňky, kde se v endoplazmatickém retikulu rozdělí na podjednotku A a B. Podjednotka A je translokována do cytosolu a zde blokuje syntézu proteinů s následnou smrtí buňky. Současně také Stx indukuje apoptózu endoteliálních buněk. Důsledkem je obnažení endotelu a spuštění celé kaskády dějů včetně TMA. Sérotyp 0104:H4 v této německé epidemii vykazoval odlišnosti od sérotypu 0157:H7. Byl schopen fermentovat sorbitol (typická vlastnost kmenů *E. coli*) a vykazoval vysokou expresi β -laktamáz, což ho činilo necitlivým k většině antibiotik. Jeho virulenci ještě umocňovala skutečnost, že produkoval Stx-2, který je zřejmě zodpovědný za tak vysokou incidenci vzniku HUS. Naopak zarážející je skutečnost, že u 101 postižených dětí (nikoli dospělých) se tento sérotyp nenavázal na receptor intimin ve střevě, a přesto způsobil takto těžké onemocnění (u dětských pacientů je vazba na intimin pozorována ve více než 97 % případů). I to svědčí pro jeho vysokou virulenci. Navíc inkubační doba od začátku onemocnění do vzniku HUS byla téměř dvakrát delší, než bývá obvyklé (8 dní vs. standardní 3–4 dny), a neobvykle častý byl také výskyt neurologických a psychiatrických symptomů, které jsme zvyklí vidat spíše u TTP (Kielstein, 2011).

Incidence D+HUS se celkově odhaduje na 2,1 případů/100 000 obyvatel, přičemž nejvyšší je ve věku do pěti let – až 6,1/100 000 obyvatel (Ruggenti, 2001). Naopak u lidí starších než 50 let je incidence nejnižší (0,5/100 000 případů). U 38–61 % nemocných se poté, co jsou infikováni STEC, vyvinou hemoragické průjmy. U 3–9 % z nich dojde v případě sporadického výskytu a až u 20 % v případě epidemického výskytu k rozvoji HUS (Banatvala, 2001).

Dlouho se diskutovalo o zdroji nákazy. Od počátku bylo jasné, že zdrojem je čerstvá zelenina. Nejčastěji byly jako zdroj označovány okurky dovezené do Německa ze Španělska, dále také rajčata a salát. Práce Buchholze a spol. (Buchholz, 2011), která byla publikována ve stejném čísle NEJM jako komentovaný článek, si dala za cíl pokusit se na tuto otázku odpovědět. Autoři nakonec jako nejpravděpodobnější zdroj identifikovali výhonky (nejspíše luštěninové). Relativní riziko, že nemocný po konzumaci potravin onemocní STEC, bylo u výhonků z čočky 14,23, zatímco u rajčat a paprik shodně 1,68. Jednoznačně se ale nebezpečné kmeny *E. coli* nepodařilo v inkriminovaných potravinách ex post prokázat.

Přes všechna tato negativa, která s sebou tato epidemie přinesla, je zde možné nalézt i některá pozitiva. Jedním z nich je vznik národního německého registru nemocných s EHEC (EHEC-HUS Registry), který byl během 14 dní od začátku epidemie spuštěn na internetu s on-line přístupem a možností zadávat elektronicky údaje o nemocných (Kielstein, 2011). Tím se významným způsobem zlepšila informovanost odborné (a nejen nefrologické) veřejnosti o výskytu nových případů a průběhu onemocnění. Současně byla také vydána doporučení pro postup při vyšetřová-

ní nemocných s HUS. Druhým je skutečnost, že EMA urychlila proces schvalování použití eculizumabu v léčbě nemocných s HUS. Eculizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG2/4κ protilátka, která obsahuje lidskou IgG2 a IgG4 oblast a myši variabilní části lehkých a těžkých řetězců cílené proti C5 složce komplementu. Eculizumab se specificky a velmi těsně váže na C5 složku komplementu, zabraňuje jejímu štěpení na složky C5a a C5b, a tím následně i vzniku komplexu C5b-9. Tímto mechanismem přerušuje alternativní cestu aktivace komplementu, která se uplatňuje v patogenezi řady imunitních stavů. Vzhledem k blokádě terminální cesty aktivace komplementu jsou nemocní náchylnější k infekčním komplikacím. Z těchto důvodů je podmínkou podání proběhlé očkování proti meningokokové meningitidě a vysoké opatrnosti je potřeba u infekcí *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Ačkoli je eculizumab oficiálně schválen jen pro léčbu atypických forem HUS (kromě již existující indikace paroxysmální noční hemoglobinurie), v průběhu této epidemie byl použit asi u 300 nemocných, kdy lék byl darován výrobcem. Indikací k jeho použití bylo zejména pokračující renální poškození (či nedostatečná reparace renální funkce) a přítomnost těžkých neurologických příznaků. Tato indikace našla oporu v publikaci, kde se eculizumab podával s pozitivním efektem u tří dětí s neurologickým postižením při HUS (Lapeyraque, 2011).

Literatura

- Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001;183:1063–1070.
- Buchholz U, Bernard H, Weber D, et al. German outbreak of *Escherichia coli* 0104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 2011;365:1763–1770.
- Kielstein for the The German EHEC-HUS Registry. The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing *E. coli* – the nephrological view. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2723–2726.
- Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement blockade in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011;364:2561–2563.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035–1050.
- Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831–846.

Kombinace sirolimu, inhibitoru ACE a statinu v léčbě IgA nefropatie

Cruzado JM, Poveda R, Ibernón M, et al. Low-dose sirolimus combined with angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin stabilizes renal function and reduces glomerular proliferation in poor prognosis IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3596–3602.

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidou (GN). V evropských zemích, Asii a Austrálii představuje asi 20–40 % ze všech GN, které byly verifikovány pomocí renální biopsie (RB). V Severní Americe a Kanadě je výskyt ale o něco nižší, dosahuje kolem 10 % RB. Dnes je již běžně akceptovanou skutečností, že 15–40 % nemocných s IgAN skončí do 20 let od stanovení diagnózy v chronickém dialyzačním programu. U dalších 20 % případů pak dojde k výraznému poškození renální tkáně. Na základě zejména observačních studií byly definovány některé prognostické znaky, které jsou spojeny s progresí onemocnění. Mezi ně patří mužské pohlaví, přítomnost hypertenze, proteinurie > 0,5 g/den a snížená glomerulární filtrace (GF) v době stanovení diagnózy. Podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitorů ACE) se doporučuje nejen u hyperteniků s IgAN, ale paušálně u všech pacientů s IgAN. Naopak doporučení pro podávání imunosupresivní medikace, jako třeba cyklofosfamid u srpkovité formy IgAN se sníženou GF, nemají v doporučených postupech příliš silnou oporu a opírají se jen o ojedinělé práce (Ballardie, 2007).

Sirolimus (SRL) neboli rapamycin patří mezi makrolidy, které mají imunosupresivní schopnosti. Inhibuje receptor mTOR (mammalian target of rapamycin), který hraje klíčovou roli v buněčném růstu a proliferaci. Existuje několik menších studií, které zkoumaly efekt podávání SRL u různých GN včetně IgAN, a výsledky vesměs prokázaly zpomalení rychlosti poklesu GF, v menším procentu pak i pokles proteinurie.

Autoři komentovaného článku se rozhodli uspořádat studii, která by posoudila vliv podávání nízkých dávek SRL na progresi IgAN u nemocných s přítomností rizikových faktorů onemocnění. Celkem 23 nemocných s GF v rozmezí 30–60 ml/min a proteinurií > 1 g/den bylo randomizováno do dvou skupin, kde 14 z nich bylo léčeno kombinací SRL + enalapril + atorvastatin (skupina SRL) a 9 nemocných kombinací enalapril + atorvastatin (skupina KON). Primárním kombinovaným sledovaným ukazatelem studie byla variace výsledků složená z hematurie, proteinurie a krevního tlaku (TK) měřená v 6. a 12. měsíci léčby. Vstupně obdržel každý nemocný 6 bodů (2 za hematurii, 2 za proteinurii a 2 za TK). V 6. měsíci se posoudila změna v daném parametru oproti výchozí hodnotě a v 12. měsíci změna oproti 6. měsíci. Klasifikována byla jako: zlepšení +1 bod, beze změny 0 bodů a zhoršení –1 bod. Na konci 12. měsíce tedy mohl pacient mít od 0 bodů (zhoršení ve všech sledovaných parametrech) po 12 bodů (zlepšení ve všech sledovaných parametrech). Změna o ± 1 bod u proteinurie představovala změnu v koncentraci o $\geq 30\%$ proti předcházející, u TK byla změna o ± 1 definována jako nutnost měnit antihypertenzní medikaci či změna hodnot středního arteriálního TK o $\geq 10\%$ proti předcházejícím. U hematurie byla změna o ± 1 bod dána změnou při semikvantitativním kolorimetrickém vyšetření moči (0, +1, +2, +3, +4). Sekundárním cílovým ukazatelem studie byla změna GF měřená pomocí izotopové metody (^{51}Cr -EDTA) a změny v RB, pro něž byla použita Oxfordská klasifikace IgAN. Kromě toho byla sledována řada dalších dílčích parametrů.

Nemocní podstoupili RB před vstupem do studie a dále ve 12. měsíci léčby. Nález v RB byly posuzovány dvěma nezávislými patology v zaslepeném režimu.

Obě sledované skupiny byly srovnatelné z pohledu základních charakteristik. Průměrné koncentrace SRL byly 3,7 ng/ml ve 3. měsíci a 4,7 ng/ml ve 12. měsíci léčby. Dávky atorvastatinu se pohybovaly v rozmezí 10–40 mg, přičemž průměrná dávka byla 17,5 mg/den u skupiny SRL a 17,9 mg/den u skupiny KON. Enalapril se podával v průměrné dávce 15,7 mg/den ve skupině SRL a 16,7 mg/den ve skupině KON. V primárním kompozitním ukazateli složeném ze změn v TK, proteinurii a hematurii nebyl v 6. měsíci léčby mezi skupinami rozdíl; ten se objevil až po 12. měsících léčby, kdy skupina SRL vykazovala zlepšení výsledků ($p = 0,02$). Toto zlepšení bylo dáno zejména zlepšením v parametru hematurie, zatímco parametr TK byl u obou skupin na konci sledování identický a proteinurie byla nesignifikantně lepší ve skupině SRL (zde ale nelze očekávat, že by efekt byl dán samotným SRL, ale spíše podáváním inhibitorů ACE).

Významného rozdílu mezi skupinami ale bylo dosaženo v sekundárním sledovaném ukazateli GF, kdy u skupiny SRL došlo ke zvýšení GF o 5 ml/min/1,73 m² oproti bazální hodnotě v 6. i 12. měsíci, zatímco ve skupině KON byl zaznamenán pokles GF o 8 ml/min/1,73 m² v 6. měsíci léčby a tento pokles zůstal nezměněn i na konci roční terapie ($p = 0,03$). Z pohledu histologie nebyly pozorované změny tolik překvapivé. Přítomnost segmentální sklerotizace a atrofie v tubulointersticiu se v průběhu léčby u obou skupin neměnila, zatímco skupina se SRL vykazovala na konci léčby významné zmírnění mesangiózní a endokapilární hypercelularity

(až o 30 %), u skupiny KON to naopak byl nárůst endokapilární proliferace o 22 % a mesangiózní hypercelularity o 34 %. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl mezi skupinami rozdíl.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že přidání SRL v malých dávkách ke standardní léčbě inhibitory ACE a statiny je bezpečné a může vést ke stabilizaci GF a zmenšení proliferace v renálním parenchymu u nemocných s prognosticky nepříznivým průběhem IgAN.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je určitou důležitou sondou do oblasti, kudy by se mohla ubírat léčba u rizikových nemocných s IgAN. Jejím pozitivem je nesporně skutečnost, že většina nemocných byla po roce léčby rebiopťována (20 z celkového počtu 23), takže bylo možné účinnost léčby sledovat přímo na histologických preparátech. Pokles endokapilární hypercelularity a mesangiózní proliferace po terapii SRL jistě není překvapením, jelikož i experimentální práce ukazují, že SRL snižuje proliferaci mesangia a hladkých svalových buněk díky blokádě růstových faktorů (Lock, 2007). Naopak neovlivnil rozsah tubulární atrofie a intersticiální fibrózy, která je ale ve svém důsledku pro další osud renální funkce důležitější. Krátká doba sledování nemocných navíc nedovoluje odhadnout, jak by se renální funkce a močové nálezy vyvíjely po delší době léčby. Je totiž dobře známo, že SRL kromě pozitivního vlivu na snížení mesangiózní hypercelularity vede k poškození podocytů a jejich růstu, nejspíše blokádou produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (Biancone, 2010; Letavernier, 2009). Jeho dlouhodobější podávání současně zvyšuje proteinurii, což je dobře známo z řady transplantacních studií (Padiyar, 2010). Zajímavé také je, že byl popsán de novo vznik IgA nefropatie v transplantované ledvině při léčbě SRL (Dittrich, 2004). SRL zde byl podáván jako prevence relapsu. Po jeho vysazení a převedení nemocných zpět na kalcineurinové inhibitory došlo poměrně rychle k vymizení proteinurie.

Krátká doba sledování a nízký počet nemocných jsou nepochybně největšími nedostatky této studie. Zlepšení primárního kompozitního sledovaného ukazatele navíc bylo způsobeno zejména poklesem počtu erytrocytů v močovém sedimentu, což samo o sobě nemá příliš velký klinický význam. Změny v proteinurii a TK mezi skupinami významné nebyly. Velmi opatrně je třeba hodnotit závěry studie i v parametru zlepšení GF u skupiny léčené SRL. Při podrobnějším prostudování výsledků a charakteristik obou podskupin se totiž ukazuje, že skupina KON měla v řadě vstupních parametrů horší výchozí podmínky (i když statistický rozdíl nebyl významný), což ji činilo rizikovější z pohledu možné progresy onemocnění. Tato skupina vykazovala vyšší věk (50 ± 9 vs. 42 ± 11 let; $p = 0,07$), vyšší BMI ($29,0 \pm 4,0$ vs. $27,0 \pm 3,0$ kg/m²), vyšší systolický i diastolický TK, stejně jako vyšší střední arteriální tlak (102 ± 10 vs. 96 ± 7 mm Hg; $p = 0,20$). Současně také měla vyšší vstupní proteinurii ($3,7 \pm 1,6$ vs. $2,9 \pm 1,8$ g/den), která oproti skupině SRL zůstala zvýšena v průměru o 1 g/den i přes léčbu jak v 6., tak ve 12. měsíci (na významnosti $p = 0,1$). Nabízí se otázka, jak by se renální funkce vyvíjela u skupiny KON v případě, že by se podařilo snížit proteinurii pod 1 g/den. Ve studii nebylo povoleno podávání kombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II, ani podávání aliskirenu. Obecně se dnes doporučuje, že čím je rizikovější skupina nemocných, tím větší by měla být snaha dosáhnout nízké proteinurie a co nejnižšího a ještě akceptovatelného TK.

Na jednoznačné doporučení pro podávání SRL u IgAN s velkou proliferací bychom si ale měli počkat do doby, než budou známy výsledky větších randomizovaných studií.

Literatura

- Ballardie FW. Quantitative appraisal of treatment options for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2806–2809.
- Biancone L, Bussolati B, Mazzucco G, et al. Loss of nephrin expression in glomeruli of kidney-transplanted patients under m-TOR inhibitor therapy. *Am J Transplant* 2010;10:2270–2278.
- Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A et al. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 2004;17:215–220.
- Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:630–638.
- Lock HR, Sacks SH, Robson MG. Rapamycin at subimmunosuppressive levels inhibits mesangial cell proliferation and extracellular matrix production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F76–F81.
- Padiyar A, Bodziak KA, Hricik DE, et al. Clinical predictors of proteinuria after conversion to sirolimus in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:310–314.

Léčba lupusové nefritidy rituximabem: studie LUNAR

Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The LUPus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) Study. *Arthritis Rheum* 2012; e-pub ahead of print.

Lupusová nefritida se v průběhu života vyvine až u 50 % pacientů se systémovým lupus erythematos (SLE). Přestože se prognóza pacientů s lupusovou nefritidou v posledních 40 letech dramaticky zlepšila, současné indukční režimy (kortikosteroidy a cyklofosfamid nebo mykofenolát mofetil) navodí kompletní remisi jen u menšiny léčených nemocných a odpověď na léčbu je relativně pomalá (střední doba do dosažení většinou jen parciální remise je cca 9 měsíců). Není tedy pochyb o tom, že jsou zapotřebí účinnější a rychleji působící léčebné režimy.

B-lymfocyty hrají významnou roli v patogenezi SLE: prezentují antigeny, produkují cytokiny, interagují s T-lymfocyty a vyzrávají do plazmatických buněk, které produkují autoprotilátky. Rituximab je chimerická monoklonální protilátka, která reaguje s antigenem CD20 na povrchu B-lymfocytů a navozuje jejich dlouhodobou depleci. Rituximab se používá v léčbě ne Hodgkinských lymfomů a nedávno byla prokázána účinnost rituximabu v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy. Retrospektivní studie prokázaly účinnost rituximabu u lupusové nefritidy refrakterní na jiné terapeutické postupy (Pepper et al., 2009; Ramos-Casals et al., 2009; Catapano et al., 2010; Garcia-Carrasco et al., 2010; Terrier et al., 2010).

Ve studii LUNAR bylo testováno, zda přidání rituximabu (nebo placebo) k indukční léčbě aktivní proliferativní lupusové nefritidy kombinací mykofenolátu a kortikosteroidů zvýší pravděpodobnost dosažení remise (renální odpovědi).

Do studie byli zařazeni pacienti se SLE (dle kritérií ACR) ve věku 16–75 let s lupusovou nefritidou III nebo IV (fokální nebo difúzní proliferativní nefritidou) dle klasifikace ISN/RPS z roku 2003. Bioptická diagnóza nesměla být starší než 12 měsíců a pacienti museli mít poměr bílkovina/kreatinin v moči (v g/g kreatininu) > 1 (což velmi zhruba odpovídá proteinurii 1 g/24 hodin). Pokud byla biopsie starší než tři měsíce, byl požadován i aktivní močový sediment (> 10 erytrocytů na zorné pole). Do studie nebyli zařazeni pacienti s více než 50% glomerulosklerózou a intersticiální fibrózou a odhadovanou glomerulární filtrací < 25/ml/min/1,73 m².

Všichni pacienti byli léčeni mykofenolátem ve vstupní dávce 1,5 g/den ve třech dávkách, která byla v případě dobré tolerance zvýšena během jednoho měsíce na 3 g denně a neměnila se alespoň jeden rok. Vstupně byly podány tři pulsy 1 000 mg methylprednisolonu a 100 mg methylprednisolonu bylo podáno před každou dávkou rituximabu nebo placebo. Vstupní perorální dávka prednisolonu byla 0,75 mg/kg hmotnosti (maximálně 60 mg denně), dávka byla postupně snížena na maximálně 10 mg denně na konci čtvrtého měsíce

léčby. Pacienti v aktivní větvi dostali v i.v. infuzi 1 g rituximabu 1., 15., 168. a 182. den studie, v placebové větvi byla ve stejné dny podána infuze placebo. Pokud dostávali pacienti jiná imunosupresiva, byla vysazena před zahájením studie a nemohla být během ní podávána. Záchránná léčba (vysoké dávky kortikosteroidů po více než dva týdny nebo přidání dalšího imunosupresiva) znamenala ukončení podávání studijní medikace a pacient byl hodnocen jako non-responder. Bylo dovoleno podávat antimalarika (v neměnicí se dávce) i inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Zakázána byla nesteroidní antirevmatika. K vyřazení ze studie vedl pokles odhadované glomerulární filtrace o 50 % a více v průběhu léčby.

Primárním sledovaným parametrem byla „renální odpověď“, která byla hodnocena na konci 52. týdne jako kompletní (normální sérová koncentrace kreatininu, inaktivní močový sediment a poměr bílkovina/kreatinin v moči < 0,5), parciální (stabilizace sérové koncentrace kreatininu, 50% pokles erytrocytů a alespoň 50% pokles poměru bílkovina/kreatinin v moči < 1, pokud byl vstupně < 3; nebo < 3, pokud byl vstupně > 3) nebo žádná (nesplnění kritérií kompletní či parciální odpovědi).

K sekundárním sledovaným parametrům patřilo i hodnocení systémové aktivity SLE (skóre BILAG) a hodnocení SF-36, změna titru anti-ds-DNA protilátek a hladin C3 a C4. Počet pacientů byl kalkulován tak, aby bylo možno (s 90% statistickou silou) prokázat rituximabem indukované zvýšení počtu kompletních a parciálních odpovědí o 20 %, resp. o 5 %.

Celkem bylo k léčbě rituximabem nebo placebem randomizováno 144 pacientů v 52 centrech v USA (74 %) a jižní Americe. Studii ukončilo 88 % pacientů v placebové a 93 % v rituximabové větvi. Přerušení léčby bylo častější v placebové větvi (25 %) než v rituximabové větvi (10 %). Většinu vzorku (90 %) tvořily ženy, průměrný věk zařazených pacientů byl 30,6 ± 9,5 roku. Dle etnicity byli pacienti rozděleni zhruba na třetiny: počet černochů byl v obou větvích stejný, v placebové větvi mírně převládali běloši a v rituximabové větvi pacienti hispánského původu. U 54 % pacientů byla nefritida v době zařazení do studie nová, u 66 % pacientů byla diagnostikována maximálně dva roky před zařazením do studie. Lupusovou nefritidu třídy IV mělo 66 % pacientů, průměrná vstupní sérová koncentrace kreatininu byla 88,4 ± 44,2 μmol/l, průměrný poměr protein/kreatinin v moči byl 4,0 ± 2,9 g/g kreatininu. V době zařazení do studie bylo 44 % pacientů léčeno antimalariky, 47 % pacientů inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁, a 55 % pacientů užívalo alespoň šest měsíců před zařazením do studie kortikosteroidy. Průměrná denní dávka mykofenolátu v průběhu roční léčby byla v placebové větvi 2,4 ± 0,6 g a v rituximabové větvi 2,7 ± 0,4 g.

V 52. týdně dosáhlo kompletní renální odpovědi 26,4 % pacientů v rituximabové větvi a 30,6 % pacientů v placebové větvi, parciální renální odpovědi dosáhlo 30,6 % pacientů v rituximabové větvi a 15,3 % v placebové větvi, celkově tedy odpovědělo 56,9 % pacientů léčených rituximabem a 45,8 % pacientů na placebo (rozdíl nebyl statisticky významný). Mezi pacienty s parciální odpovědí dosáhlo kompletní proteinurické odpovědi 32 % pacientů léčených rituximabem, ale jen 9 % pacientů užívajících placebo. Kompletní odpovědi z hlediska sérové koncentrace kreatininu dosáhlo 86 % pacientů na rituximabu a 64 % pacientů na placebo. Trend k výraznější odpovědi na rituximab byl zaznamenán u černochů (celková odpověď u 70 % pacientů na rituximabu a u 45 % pacientů na placebo), šlo především o častější parciální odpověď a vzhledem k malému počtu pacientů nebyl rozdíl statisticky významný.

Na konci 52. týdne klesla proteinurie významněji u pacientů léčených rituximabem ($p < 0,05$) a rozdíl dále vzrostl 78. týden sledování. Na konci 78. týdne dosáhli pacienti léčení rituximabem ve srovnání

s placebem statisticky významně častěji ($p < 0,05$) kompletní nebo parciální odpovědi proteinurie. Trend k větší odpovědi sérového kreatininu (80,6 % vs. 68,1 %) ve prospěch rituximabu byl statisticky nevýznamný. Záchranou terapií cyklofosfamidem bylo nutno použít u osmi pacientů užívajících placebo, ale jen u dvou pacientů léčených rituximabem ($p < 0,02$). U pacientů léčených rituximabem byla také v průběhu léčby nižší průměrná dávka steroidů. Pacienti léčení rituximabem dosáhli po roce léčby většího poklesu titru anti-ds-DNA ($p < 0,007$) a většího průměrného vzestupu C3 ($p < 0,03$). V obou léčebných větvích byl pokles proteinurie větší u pacientů, u nichž došlo k většímu než střednímu poklesu titru anti-ds-DNA.

Nežádoucí účinky (včetně infekcí) se vyskytly stejně často v rituximabové i placebové větvi, pacienti léčení rituximabem měli častěji leukopenii, neutropenii a hypotenzi. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly častěji v placebové větvi (šlo o hospitalizace, které neměly vztah k infekcím). Závažné nežádoucí účinky po aplikaci infuze (generalizované edémy, anémie) se vyskytly u dvou pacientů na placebo a u jednoho pacienta na rituximabu.

Rituximab navodil pokles B-lymfocytů pod dolní limit normy u všech léčených pacientů s výjimkou jednoho. U pacientů s renální odpovědí na konci roku léčby byla zaznamenána větší tendence k časné rekonstituci B-lymfocytů než u non-responderů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

LUNAR je zatím největší randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která sledovala vliv přidání rituximabu k indukční léčbě aktivní proliferativní lupusové nefritidy. Zatímco řada menších nekontrolovaných studií a retrospektivních hodnocení prokázala účinnost rituximabu u pacientů s refrakterní lupusovou nefritidou, studie LUNAR neprokázala v daném uspořádání u pacientů s aktivní (nikoli refrakterní) lupusovou nefritidou významný vliv přidání rituximabu na výskyt kompletní a parciální renální odpovědi.

Jaké jsou důvody těchto rozdílů? Na první pohled by se mohlo zdát, že randomizovaná, placebem kontrolovaná studie musí v hodnocení účinnosti rituximabu nad nekontrolovanými pozorováními jednoznačně převážet. Interpretace dostupných dat ale není zdaleka tak snadná. V nekontrolovaných studiích byl rituximab obvykle použit u pacientů dříve léčených cyklofosfamidem a/nebo mykofenolátem, kteří byli pokládáni za refrakterní na standardní léčbu. Ve studii LUNAR refrakterní pacienti nebyli, polovina pacientů byla léčena rituximabem či placebem již při první klinické manifestaci lupusové nefritidy. U pacientů s vysoce aktivním (refrakterním) onemocněním lze snadněji prokázat účinnost léčby než u pacientů s jen mírnou či střední aktivitou, kteří jsou navíc léčení vysokou dávkou mykofenolátu a na začátku i vysokou dávkou kortikosteroidů. Je třeba znovu zdůraznit, že studie LUNAR nesrovnávala indukční léčbu rituximabem s indukční léčbou cyklofosfamidem (jako tomu bylo ve studiích RITUXVAS a RAVE u ANCA-asociované vaskulitidy) či mykofenolátem, ale snažila se ukázat, že rituximab zvýší pravděpodobnost terapeutické odpovědi u pacientů léčených plnou indukční terapií (kombinací mykofenolátu a kortikosteroidů). Léčba rituximabem byla i u těchto již výrazně imunosuprimovaných pacientů bezpečná a nebyla spojena s novými, nečekanými, nebo častými nežádoucími účinky.

Přidání rituximabu k mykofenolátu a kortikosteroidům vedlo ve srovnání s placebem k častější (byť vzhledem k malému počtu pacientů statisticky nevýznamně) renální odpovědi u Afroameričanů. Afroameričané mají obvykle průběh lupusové nefritidy závažnější a ve srovnání s bílou populací hůře odpovídají na cyklofosfamid.

Přestože studie LUNAR neprokázala na konci roku sledování celkově lepší renální odpověď na přidání rituximabu ke standardní indukční léčbě, u pacientů léčených rituximabem došlo častěji k poklesu proteinurie i zlepšení renální funkce, méně často bylo nutno podat záchranou terapií cyklofosfamidem. Rituximab také vedl k významně většímu poklesu titru anti-ds-DNA protilátek a vzestupu hodnot komplementu. Sérologická odpověď korelovala s odpovědí proteinurie. Vzhledem ke krátké době sledování nebylo možno posoudit, zda mohly mít rozdíly v poklesu titru anti-ds-DNA protilátek, vzestupu C3 a proteinurii dopad na riziko relapsů lupusové nefritidy a dlouhodobou, zejména renální prognózu těchto pacientů (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu či vývoj terminálního selhání ledvin).

Studie LUNAR bohužel zdaleka neměla optimální uspořádání. V klinické praxi nepotřebujeme rituximab jako přídatnou léčbu k cyklofosfamidů či mykofenolátu, ale jako léčbu pacientů, kteří nedostatečně odpovídají na léčbu cyklofosfamidem či mykofenolátem, nebo tuto léčbu netolerují. Budoucí rozšíření využití rituximabu v léčbě lupusové nefritidy tak bude zřejmě záviset na postupném přibývání dalších observačních dat (léčby refrakterních pacientů ve specializovaných centrech), a event. na zkušenostech z klinických studií, které budou hodnotit přínos rituximabu jako alternativní indukční či udržovací léčby, zejména u pacientů s těžším průběhem onemocnění. Do té doby by měl být rituximab dostupný jako záchranná léčba pacientům s onemocněním refrakterním na léčbu cyklofosfamidem i mykofenolátem a pacientům, kteří tuto léčbu netolerují, nebo by museli být léčeni příliš vysokými kumulativními dávkami cyklofosfamidů (> 15 g).

Literatura

- Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3586–3592.
- Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213–219.
- Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3717–3723.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–776.
- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458–2466.

Dlouhý mezidialyzační interval zvyšuje mortalitu dialyzovaných pacientů

Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365:1099–1107.

Mortalita chronicky dialyzovaných pacientů je stále velmi vysoká a v USA je významně vyšší než v Evropě či Japonsku. Pacienti v chronickém dialyzačním programu jsou obvykle dialyzováni třikrát týdně, takže mezi dialýzami zůstává dvakrát jeden a jednou dva volné dny. Vzhledem k tomu, že schopnost pacientů s terminálním selháním ledvin, z nichž velká část navíc trpí kardio-vaskulárním onemocněním, udržovat volumovou a metabolickou homeostázu je omezená, lze předpokládat, že delší mezidialyzační interval může být spojen s vyšší mortalitou a morbiditou. V komentované studii se autoři zaměřili na testování hypotézy, že delší interdialyzační interval je spojen s vyšší mortalitou.

Byly analyzovány záznamy 32 065 pacientů z USA, kteří byli v letech 2004–2007 dialyzováni třikrát týdně a byli účastníky

tzv. CPM projektu (End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project). Bylo hodnoceno minimálně 10 % všech dialyzovaných pacientů starších 18 let placených systémem Medicare.

Střední věk sledovaných pacientů byl 63,3 roku, střední doba na dialýze byla 2,5 roku, 45 % sledované populace představovaly ženy, 36 % pacientů byli černoši, 14 % Hispánci, mezi příčinami chronického selhání ledvin byly nejčastěji diabetes mellitus (44 %), hypertenze (29 %) a glomerulonefritidy (11 %), 45 % pacientů mělo AV fistuli, 27 % AV graft a 28 % katétr, 60 % pacientů bylo dialyzováno v pondělí, středu a pátek, zbytek v úterý, čtvrtek a sobotu. Střední délka dialýzy byla 213 minut, střední předdialyzační hmotnost byla 77,3 kg, střední poddialyzační hmotnost 74,5 kg, střední mezidialyzační přírůstek byl 3,8 kg, pokles koncentrace urey (URR) činil cca 70 %, poměr Kt/V byl 1,6, BMI 26,3, sérová koncentrace albuminu 38 g/l, v čekací listině na transplantaci bylo 16 % pacientů a 49,5 % pacientů bylo léčeno pro diabetes mellitus.

V průběhu průměrné doby sledování (2,2 roku) zemřelo 41,1 % pacientů, 17,4 % z kardiálních, 2,7 % z vaskulárních a 4,8 % z infekčních příčin, 9 % pacientů bylo hospitalizováno pro akutní infarkt myokardu, 33,1 % pro chronické srdeční selhání, 7,1 % pro cévní mozkovou příhodu, 25,9 % pro arytmiie a 45,8 % pro jiné kardiovaskulární příhody.

Den po dlouhém interdialyzačním intervalu (tedy v pondělí nebo úterý v závislosti na režimu dialýzy) byl spojen ve srovnání s jinými dny s vyšší celkovou mortalitou (22,1 vs. 18 úmrtí vždy na 100 patientských let; $p < 0,001$), mortalitou z kardiálních příčin (10,2 vs. 7,5; $p < 0,001$), mortalitou ve vztahu k infekci (2,5 vs. 2,1; $p < 0,007$), mortalitou v důsledku srdeční zástavy (1,3 vs. 1,0; $p < 0,004$) a mortalitou na akutní infarkt myokardu (6,3 vs. 4,4; $p < 0,001$). Významně častěji bylo také přijetí do nemocnice pro akutní infarkt myokardu (6,3 vs. 3,9; $p < 0,001$), srdeční selhání (29,9 vs. 16,9; $p < 0,001$), cévní mozkovou příhodu (4,7 vs. 3,1; $p < 0,001$) a jakoukoli kardiovaskulární příhodu (44,2 vs. 19,7; $p < 0,001$). Celková i kardiální mortalita byla nižší den před dialýzou a den po dialýze a byla vyšší v dialyzační dny. Stejná závislost byla patrna v různých testovaných podskupinách (dle pohlaví, rasy, příčiny selhání ledvin, doby na dialýze, typu dialyzačního přístupu). Výjimkou byli pacienti na čekací listině, pacienti, u nichž se vyvinulo selhání ledvin na podkladě glomerulonefritidy, pacienti s permanentním katétretem a Hispánci, u nichž nebyly rozdíly v mortalitě a hospitalizovanosti mezi krátkým a dlouhým dialyzačním intervalem statisticky významné.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři na velkém vzorku dialyzovaných pacientů potvrdili, že delší interdialyzační interval je spojen se zvýšenou celkovou, kardiální a infekční mortalitou, mortalitou v důsledku srdeční zástavy a mortalitou na akutní infarkt myokardu. Podobně byl delší dialyzační interval spojen se zvýšeným rizikem hospitalizace pro akutní infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozkovou příhodu, arytmiie a jiné kardiovaskulární příhody. Tento fenomén se vyskytoval téměř ve všech testovaných podskupinách pacientů.

Přes klinický dojem, že delší interdialyzační interval může být pro pacienty nebezpečný, existuje jen velmi malé množství studií, které se tímto fenoménem specificky zabývají. Podobné studie ale na jiných skupinách dialyzovaných nemocných dospěly k podobným závěrům. U pacientů v USA léčených v letech 1977–1997 hemodialýzou bylo prokázáno, že mají vyšší riziko náhlé smrti a kardiální smrti v pondělí a úterý (Bleyer et al., 1999). V jiné studii měli dialyzovaní pacienti výrazně vyšší riziko náhlé smrti v 12hodin-

vém intervalu od začátku každé dialýzy a 12 hodin před dialýzou na konci dlouhého interdialyzačního intervalu (Bleyer et al., 2006). Častější výskyt náhlé smrti v pondělí byl prokázán i v rozsáhlé studii mezi 77 000 pacienty Fresenius Medical Care (Karnik et al., 2001).

Analýza v komentované studii neumožňuje rozlišit časový vztah smrti k dialýze, tedy zda se v inkriminované dny vyskytla smrt před dialýzou, při dialýze, nebo po dialýze, není ani možno posoudit event. vliv vynechaných dialýz (které jsou u amerických pacientů častější než u pacientů evropských a jsou spojeny se zvýšenou mortalitou), ani zda byl rozdíl mezi pacienty, kteří byli dialyzováni v dopoledních, odpoledních nebo večerních hodinách. Vztah k době dialyzační směny byl nalezen v jiné americké studii z první poloviny 90. let 20. století pouze pro pacienty starší 60 let, nejnižší mortalita byla v ranní směně a nejvyšší ve večerní směně (Abbott et al., 2003).

Limitem komentované studie je její observační charakter, který neumožňuje rozhodnout mezi příčinou a následkem. I když byla mortalita vyšší v dialyzační dny, neznamená to jistě, že by pacienti neměli být dialyzováni. Dialýza sama o sobě nepochybně může (např. v důsledku iontových změn) zvyšovat například riziko náhlé smrti, mortalita ale u delšího interdialyzačního intervalu stoupala i v mezidialyzačním období (byla vyšší druhý den po dialýze než první den po dialýze). Limitem může být jistě i omezená přesnost určení příčin smrti na základě rutinně zadávaných dat. Na druhé straně poměrná homogenita zvýšené mortality i častějších hospitalizací po delším interdialyzačním intervalu v různých studovaných podskupinách ukazuje, že se tento fenomén týká naprosté většiny dialyzační populace.

Studie opět potvrdila, že intermitentní dialýza je stav, který je „nefyziologický“, a současné režimy nejsou optimální. Vysoká mortalita po delším interdialyzačním intervalu může být jedním z argumentů pro nově testované režimy kratších denních či nočních dialýz v režimu šestkrát týdně. Dosavadní krátkodobé studie prokázaly příznivý vliv frekventní hemodialýzy na hyperfosfatémii či hypertrofii levé komory, teprve delší observační i randomizované kontrolované studie ale ukáží, zda bude frekventní hemodialýza spojená s nižší mortalitou než v současné době běžné režimy intermitentní dialýzy s dlouhými a velmi dlouhými interdialyzačními intervaly.

Literatura

- Abbott KC, Reynolds JC, Trespalacios FC, et al. Survival by time of day of hemodialysis: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV. *Am J Kidney Dis* 2003;41:796–806.
- Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:1553–1559.
- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:2268–2273.
- Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60:350–357.

Vliv předdialyzační natrémie a obsahu natria v dialyzátu na mortalitu dialyzovaných pacientů: výsledky studie DOPPS

Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Hörl WH, Pisoni RL, Robinson BM, Sunder-Plassmann G, Port FK. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2012;59:238–248.

Sérová koncentrace natria, hlavního extracelulárního kationtu, je u zdravé populace relativně konstantní. Zdá se, že rovněž

hemodialyzovaní pacienti mají svou rovnovážnou hodnotu sodíku, kolem níž oscilují bez ohledu na změny natrémie vlivem koncentrace sodíku v dialyzátu během dialyzační procedury. Vyskytne-li se u pacienta po hemodialýze s dialyzačním roztokem o vysoké koncentraci natria hypernatrémie, pacient má žízeň a vypije tolik tekutiny, aby došlo k poklesu plazmatické osmolality na předdialyzační úroveň (Munoz Mendoza, 2011). Je prokázáno, že mezidialyzační váhové přírůstky korelují s velikostí sodíkového gradientu mezi dialyzátem a sérem. Ještě významnější korelace je přítomna mezi váhovým přírůstkem na jedné straně a rozdílem sérové koncentrace sodíku před dialýzou a po ní na straně druhé (Hecking, 2011). Mezidialyzační váhový přírůstek je asociován s významně vyšší mortalitou pacientů. Proto se doporučuje vyvarovat se používání dialyzačních roztoků s vysokou koncentrací natria k prevenci hypernatrémie, hypertenze a vysokých mezidialyzačních váhových přírůstků. Na druhou stranu, dialyzační roztoky o nízké koncentraci natria mohou být potenciálně nebezpečné vyvoláním hyponatrémie, která se dříve častěji vyskytovala u pacientů dialyzovaných roztoky s koncentrací natria 132 mmol/l.

Studie DOPPS je prospektivní observační multicentrická mezinárodní studie, jejímž cílem je sledování různých aspektů dialyzační praxe a jejich vliv na výsledky léčby. Na základě výsledků jsou postulována doporučení léčby pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Studie byla zahájena v 308 centrech sedmi zemí (DOPPS I, 1996–2001). Postupně byla během tří fází rozšiřována randomizovanou stratifikovanou selekcí o data hemodialyzovaných pacientů nejdříve jedenácti (DOPPS II 2002–2004, 322 center), poté dvanácti států (DOPPS III 2005–2008, 198 center).

Do komentované studie bylo zahrnuto 11 555 pacientů fáze I a III. Úvodní analýzou bylo zhodnoceno, že ve studované populaci při užití tří vzorků séra před zahájením dialýzy se průměrná koncentrace natria liší maximálně o 0,1 mmol/l od průměrné natrémie kalkulované ze 4–9 vzorků. Proto byli do studie zařazeni pacienti s dostupnými třemi vzorky předdialyzačního séra. Většina pacientů fáze II toto kritérium nespĺňovala, proto byla celá kohorta vyloučena.

Průměrná sérová koncentrace natria byla $138,5 \pm 2,8$ mmol/l. Hodnota natrémie se však významně lišila mezi jednotlivými participujícími zeměmi. Průměrná koncentrace sodíku byla nejvyšší v Japonsku ($139,1 \pm 2,6$ mmol/l) a nejnižší v Austrálii/Novém Zélandu ($137,4 \pm 2,8$ mmol/l). Rovněž procento pacientů s natrémii ≥ 140 mmol/l bylo nejvyšší v Japonsku (40,7 %) a nejnižší v Austrálii/Novém Zélandu (19,1 %). Významnými faktory predikujícími vyšší koncentraci sodíku byly mužské pohlaví, černá rasa, vyšší body mass index, vyšší sérová koncentrace albuminu či kreatininu. Není překvapením, že diabetes mellitus byl asociován s nižší průměrnou natrémii. Tento jev nebyl patrný, pokud byla analýza provedena pro podskupinu pacientů, u nichž glykémie nikdy nedosáhla 7,8 mmol/l. Naopak, faktory významně asociované s nižší koncentrací sodíku byly neurologické a psychiatrické choroby, kožní infekce, vyšší ultrafiltrace během dialýzy a počet bílých krvinek.

Vyšetření vztahu mezi koncentrací sodíku a mortalitou byl jeden z hlavních cílů komentované studie. Střední doba sledování pacienta byla 12 měsíců, celkově bylo posuzováno 12 274 pacientských let. Velmi podrobná Coxova regresní analýza ukázala, že vyšší natrémie je spojena s nižší celkovou mortalitou. Výsledky analýzy pro kardiovaskulární mortalitu se lišily nevýznamně od mortality na jiná než kardiovaskulární onemocnění. Pacienti s koncentrací sodíku ≤ 137 mmol/l měli v porovnání s pacienty s natrémii ≥ 140 mmol/l o 45 % vyšší riziko smrti. Navýšení sérové koncentrace natria o 1 mmol/l snížilo riziko smrti o 0,05 %. Nejnižší riziko smrti bylo ve studii pozorováno u pacientů s na-

trémii ≥ 142 mmol/l. Téměř lineárně se snižovalo k natrémii 145 mmol/l, poté opětovně vykazovalo riziko srovnatelné s natrémii 142 mmol/l (referenční hodnota).

Celkem 55 % pacientů bylo dialyzováno roztokem o koncentraci sodíku 140 mmol/l, 20 % o koncentraci ≥ 140 mmol/l, 25 % o koncentraci ≤ 140 mmol/l. Ve studii nebyl nalezen žádný vztah mezi koncentrací natria v dialyzačním roztoku a předdialyzační sérovou koncentrací sodíku. Co se týče mortality, u pacientů s natrémii ≥ 137 mmol/l neměla koncentrace sodíku v dialyzátu vliv na riziko smrti. Pacienti s natrémii < 137 mmol/l profitovali z dialýzy s koncentrací natria v dialyzátu > 140 mmol/l (HR 0,77). U této skupiny pacientů bylo úmrtí na kardiovaskulární onemocnění významně nižší než u ostatních skupin.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Přestože sérová koncentrace natria a velikost objemu extracelulární tekutiny (ECT) jsou dva nezávisle regulované jevy, obsah sodíku je hlavní determinantou objemu vody v ECT. Koncentrace sodíku v ECT reflektuje tonicitu tělních tekutin. Tak nepřímo, důsledkem malých pohybů osmoticky aktivních látek v buňkách, ovlivňuje natrémie objem intracelulární tekutiny většiny buněk. Hyponatrémie, hypotonická séra, vede ke zvětšení objemu buněk (otoku). Naproti tomu při hypernatrémii, hypertonicitě séra, dochází ke zmenšení objemu buněk (dehydrataci). Na základě plazmatické koncentrace natria nelze posuzovat stav hydratace. Nicméně, svraštění buněk a zmenšení objemu ECT jsou stimulujícími faktory pro vznik žízně a uvolnění antidiuretického hormonu (ADH). Na základě dostupných dat se zdá, že každý jedinec si regulačními mechanismy udržuje sérovou koncentraci sodíku na určité předurčené úrovni. Natrémie se pohybuje kolem bodu, který je výslednicí bilance obsahu sodíku v těle při neslané dietě, tzv. natrium set-point (Hollenberg, 1980). Normální sérová koncentrace sodíku se za běžných okolností pohybuje v rozmezí 135–144 mmol/l.

Hyponatrémie (sérová koncentrace natria < 135 mmol/l) je častou elektrolytovou abnormalitou. Výsledky studie DOPPS potvrdily již dříve známý fakt asociace hyponatrémie se zvýšeným rizikem smrti. Již lehká hyponatrémie ($130\text{--}134$ mmol/l Na v séru) je u hospitalizovaných nemocných spojena se 47% nárůstem rizika smrti (Waikar, 2009). Proč tomu tak je, není zatím zcela známo. Většina studií prokazujících tuto skutečnost nebyla totiž schopna oddělit vliv základní choroby vedoucí k hyponatrémii od samotné snížené sérové koncentrace natria. Například při městnavém srdečním selhání nebo jaterní cirhóze je hyponatrémie důsledkem vysokých koncentrací ADH, které však reflektují tíži onemocnění. Následně tedy může být zvýšená mortalita ve studiích odrazem pokročilejšího základního onemocnění. Snad jedinou dosud známou studii, ve které se autoři snažili alespoň částečně vyloučit výše uvedený vliv, je subanalýza studie HEMO publikovaná v loňském roce (Waikar, 2011). Do studie bylo zařazeno 1 549 oligoanurických hemodialyzovaných pacientů. Přestože i u pacientů s chronickým renálním selháním mohou přidružené choroby vést k elevaci ADH či angiotensinu II (potentního dipsigenního hormonu), jejich účinek je limitován afunkcí ledvin. I v této studii byl potvrzen vztah mezi hyponatrémii a zvýšenou mortalitou. Predialyzační hyponatrémie u oligoanurických pacientů může být akcentována nadměrným příjmem volné vody nebo sníženým příjmem soli. I po vyloučení vlivu ultrafiltrace jako markeru mezidialyzačního příjmu tekutin a známých chorob spojených s elevací ADH zůstal vztah mezi mortalitou a hyponatrémii významný.

Sodíková bilance u dialyzovaných pacientů je závislá hlavně na dvou faktorech, příjmu sodíku ve stravě a odstranění sodíku během dialyzační procedury. Zatížení sodíkem je spojeno s pocitem žízně, retencí tekutin, výrazným mezidialyzačním váhovým přírůstkem a hypertenzí. Vyšší mezidialyzační váhový přírůstek je asociován s vyšší mortalitou (Saran, 2006). Jedním z důležitých cílů dialyzační terapie je proto odstranit během dialýzy množství sodíku, které pacient naakumuloval během mezidialyzačního období, aby výsledná bilance zůstala nulová. Během dialýzy je 80 % sodíku odstraněno konvekcí a pouze 20 % difuzí. Aby se během dialýzy předešlo difuznímu transportu sodíku přes dialyzační membránu, doporučuje se použití dialyzátu o tzv. eunatremické koncentraci natria, což je o 1,5–5 mmol/l méně než je plazmatická koncentrace sodíku (Flanigan, 2008). Je zajímavé, že v komentované studii byly největší rozdíly mezi jednotlivými zeměmi a středisky v péči o dialyzované zaznamenány v preskripci sodíku v dialyzačním roztoku. V některých zemích, např. Japonsku, Austrálii, Británii, používá až 80 % center jednu určitou koncentraci (nejčastěji 140 mmol/l). Naproti tomu ve Francii a Itálii většina center (70 %) parametry sodíku v dialyzátu individualizuje.

Závěrem lze tedy říci, že plazmatická koncentrace sodíku u hemodialyzovaných pacientů před dialýzou je dlouhodobě stabilní a ukazuje na jakýsi fixní osmolární rovnovážný set-point, bez ohledu na ztrátu renální funkce a zpětnovazebného vasopresinového mechanismu. Konvektivní ztráty sodíku během dialýzy jsou dány velikostí ultrafiltrace. Koncentrace sodíku v dialyzátu během dialýzy by měla být předepisována pacientům individuálně na základě jejich předdialyzační koncentrace natria. Eunatremická dialyzační preskripce může předejít nežádoucí zátěži sodíkem, nadměrnému příjmu tekutin a interdialyzační hypertenzi. Předdialyzační hyponatrémie je asociována s vyšším rizikem smrti. Jestli je však jejím řešením dialýza oproti dialyzačnímu roztoku s vysokou koncentrací sodíku, zůstává však zatím otázkou.

Literatura

- Munoz Mendoza J, Sun S, Chertow GM, et al. Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1281–287.
- Hecking M, Kainz A, Hörl WH, et al. Sodium setpoint and sodium gradient: influence on plasma sodium change and weight gain. *Am J Nephrol* 2011;33:39–48.
- Holtenberg NK. Set point for sodium homeostasis: surfeit, deficit, and their implications. *Kidney Int* 1980;17:423–429.
- Waikar SS, Mount DM, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857–865.
- Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011;124:77–84.
- Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228.
- Flanigan MJ. How should dialysis fluid be individualized for the chronic hemodialysis patient? *Sodium. Semin Dial* 2008;21:226–229.

Růstový hormon v pravidelném dialyzačním léčení? Výsledky studie OPPORTUNITY

Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, et al. OPPORTUNITY™: a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4095–4103.

Proteino-energetická malnutrice je těsně spjata s velmi vysokou úmrtností chronicky hemodialyzovaných pacientů. Intervence zacílená proti malnutrici, respektive podporující anabolické procesy, je jednou z logických cest ke zlepšení vyhlídek těchto pacientů. Látkou s mohutným metabolickým a zejména proteoanabolickým účinkem je růstový hormon (human growth hormone, hGH).

Řada menších studií v populaci hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných jedinců prokázala, že hGH má anabolické účinky, zlepšuje nutriční parametry, fyzickou kondici a snižuje některé kardiovaskulární rizikové faktory.

Studie OPPORTUNITY zjišťovala v randomizovaném a dvojitém zaslepeném uspořádání, zda hGH sníží mortalitu hemodialyzovaných pacientů. Sekundárními sledovanými cíli byly kardiovaskulární morbidita, změna beztukové a tukové tělesné hmoty, vývoj fyzické výkonnosti, laboratorní ukazatele nutrice a zánětu. Byli zařazováni pacienti ve stabilizovaném stavu (věk ≥ 18 let), diabetici i nediabetici, dialyzovaní alespoň tři měsíce. V podstatě jediným vstupním kritériem kromě dialyzační léčby byla sérová koncentrace albuminu < 40 g/l. Vylučovací kritéria byla pouze aktivní malignita, těžká diabetická retinopatie, nekontrolovaná hypertenze, imunosupresivní terapie a gravidita. Intervenovaná skupina dialyzovaných osob si aplikovala hGH v denní dávce 20 μ g/kg s.c., kontrolní skupina si subkutánně aplikovala placebo. Plánovaná délka studie byla stanovena na dva roky. V průběhu 28 měsíců mělo být zařazeno celkem 2 500 pacientů různých etnik z mnoha dialyzačních center zahrnujících univerzitní i komunitní zařízení ve 23 zemích. Nábor nemocných byl však velmi pomalý. Za 16 měsíců bylo zařazeno pouze 695 osob (z toho 305 diabetiků), tedy něco málo přes čtvrtinu plánovaného počtu účastníků studie. Bylo zřejmé, že cílového počtu 2 500 pacientů nebude možné v plánovaném čase dosáhnout. Sponzor (Novo Nordisk A/S) se proto rozhodl nábor zastavit a studii předčasně ukončit. V důsledku toho nedosáhl žádný ze zařazených nemocných plné plánované délky sledování (2 roky); nemocní byli ve studii v průměru 20 týdnů, medián délky sledování ve skupině s hGH byl 15,1 týdne (rozmezí 0,1–65,9) a v placebové 17,9 týdne (0,1–63,7). Z toho vyplývá, že byli zahrnuti i pacienti, kteří dostali jedinou dávku hGH nebo placebo. Statistická síla studie tím byla výrazně snížena.

Mortalita nemocných byla v hGH a placebové skupině srovnatelná, zemřelo 33 nemocných léčených hGH (9,5 %), resp. 35 nemocných v placebové větvi (10,0 %; $p = 0,91$). Rozdíly v úmrtnosti nebyly prokázány ani při samostatném hodnocení diabetiků a nediabetiků. Skupiny se nelišily v četnosti kardiovaskulárních příhod, v testech fyzické výkonnosti, chuti k jídlu ani ve skóre zdravím podmíněné kvality života. Z antropometrických parametrů poklesla v hGH skupině hmotnost ($p = 0,0004$) a obsah tělesného tuku ($p = 0,0002$), naopak beztuková tělesná hmota měla vzestupný trend ($p = 0,085$). Z biochemických ukazatelů nebyly mezi skupinami rozdíly v sérovém albuminu, TNF α ani IL-6. Zajímavé bylo, že v prvních čtyřech týdnech albumin v hGH skupině dokonce klesl, poté se vrátil na trajektorii srovnatelnou s placebem. Autoři spekulují o možném počátečním útlumu syntézy albuminu v játrech, protože hGH vyvolá přesměrování proteosyntézy do kosterních svalů. V hGH skupině stoupla významně sérová koncentrace transferinu ($p < 0,0001$) a HDL cholesterolu ($p = 0,017$), zatímco se snížily koncentrace hr-CRP ($p = 0,0009$) a hraničně i homocysteinu ($p = 0,052$). Hodnota glykémie nalačno ani hodnoty glykovaného hemoglobinu se v obou studijních ramenech na konci sledování významně nelišily od hodnot výchozích. Byla prokázána bezpečnost a snášenlivost preparátu hGH. Nebyly významné rozdíly v typu a počtu hlášených komplikujících příhod mezi intervenovanou a placebovou skupinou. Autoři studii uzavírají konstatováním, že podávání hGH zlepšilo některé kardiovaskulární rizikové faktory, ale neovlivnilo mortalitu. Průkaznost účinku hGH byla významně oslabena zkrácením léčby a snížením počtu pacientů.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

I. interní klinika LF UK, Plzeň

Na studii OPPORTUNITY je vhodné se podívat ze dvou hledisek. Jedním je medicínský aspekt – snaha nalézt způsob, jak zlepšit prognózu dlouhodobě dialyzovaných jedinců s malnutricí. Neméně důležitý a poučný je aspekt organizačně logistický. Je třeba si klást otázku, zda je v dnešní době, za současných pravidel pro pořádání placebem kontrolovaných studií, vůbec realizovatelný klinický výzkum několikatisícového souboru dialyzovaných pacientů.

Mortalita dialyzovaných osob všech věkových kategorií, zejména pak osob v malnutrici, je při porovnání s obecnou populací tristní a nefrologie irituje desítky let. Daná situace zákonitě vede ke snaze zlepšit osud těchto pacientů různými léčebnými či režimovými zásahy. Jde například o podporu intra- a interdialyzační výživy, podávání různých suplement, snahu maximalizovat efektivnost dialyzační procedury v oboru malých molekul (vysoké Kt/V urey), odstraňování středních a větších molekul (vysokopropustné membrány), posílení podílu filtrace jako principu očišťování krve (hemodiafiltrace), přiblížení se fyziologickým podmínkám kontinuálně pracujících ledvin (každodenní, resp. „každonoční“ dialýza).

Principiálně odlišným přístupem je pokus snížit mortalitu dialyzovaných osob s malnutricí podáváním hGH. Skutečnost, že hGH má i v populaci dospělých dialyzovaných pacientů příznivý proteoanabolický efekt, je známa déle než 20 let (Ziegler, 1991). K dispozici jsou i malé (desítky nemocných), placebem kontrolované studie dokumentující příznivé účinky hGH na nutriční stav a fyzickou výkonnost dialyzovaných (Johannsson, 1999). Komentovaná studie OPPORTUNITY je však první mortalitní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s hGH v populaci dospělých dialyzovaných osob. Joel D. Kopple a spol. navazují na své předchozí práce, zejména na menší placebem kontrolovanou studii 139 hemodialyzovaných jedinců (Feldt-Rasmussen et al., 2007). V ní testovali účinnost tří různých dávek hGH po dobu šesti měsíců a našli vzestup beztukové tělesné hmoty, zlepšení fyzické výkonnosti a trend k vyšší sérové koncentraci albuminu. Tyto nadějně výsledky opravňovaly ke stanovení pracovní hypotézy, že při dlouhodobějším podávání hGH bude možno prokázat i prodloužení života léčených osob.

Působení hGH má velmi široký záběr – stimuluje transkripce genů kódujících řadu enzymů, hormonů a růstových faktorů. V zásadě působí dvěma mechanismy. Přímý efekt hGH spočívá v podpoře tvorby svalových proteinů, při hypoglykémii hGH vyvolává glukoneogenezi a lipolýzu. Nepřímo působí hGH zejména prostřednictvím růstového faktoru IGF-I (insulin-like growth factor I) a vyvolává chondrogenézi, růst kostry i dalších tkání a diferenciaci buněk. Hodnota IGF-I je u dospělých osob nízká a odráží nízkou koncentraci hGH. Léčebné podávání hGH vyvolává rychlý vzestup koncentrace IGF-I v plazmě, čehož bylo ve studii využito ke kontrole spolupráce nemocných při léčbě. Významný vzestup hodnoty IGF-I ve skupině léčené hGH byl důkazem toho, že si pacienti lék doma skutečně injikovali.

Velmi volné podmínky pro vstup do studie jsou dvojsečné. Na jedné straně zvyšují naději na zařazení dostatečného množství pacientů, současně však činí soubor nehomogenním. Byli akceptováni prakticky všichni dialyzovaní pacienti s albuminem < 40 g/l. Plazmatické proteiny včetně albuminu jsou ovlivněny i stavem hydratace, tudíž se do studie mohly dostat hyperhydratované osoby s dobrým stavem výživy, u nichž je prospěch z podávání hGH problematický. Navíc je jedním z nežádoucích účinků aplikace

hGH právě retence tekutin, a zvýšená hydratace pak může zkreslit koncentraci sérových proteinů včetně albuminu. Pokles albuminu ve 4. týdnu studie byl v hGH větvi skutečně zaznamenán. Autoři to však vysvětlují možnou preferenční utilizací aminokyselin ve sva-lech po zahájení aplikace hGH. Další slabinou souboru je velký věkový rozptyl (19–96 let), protože u mladších aktivních jedinců má hGH větší anabolický účinek (regenerace svalových vláken poškozených fyzickou zátěží) než u velmi starých osob, u nichž lze předpokládat minimální tělesnou aktivitu. Obecná fyzická aktivita osob zařazených do studie nebyla (kromě studijních testů chůze a síly stisku ruky) cíleně sledována ani stimulována, a nemocní nebyli v tomto směru nijak stratifikováni. Určité rozpaky vyvolává skutečnost, že nebylo prokázáno zvýšení beztukové tělesné hmoty v hGH skupině, zatímco v předchozí menší studii autoři významný vzestup prokázali (Feldt-Rasmussen et al., 2007). Je možné, že na vině je méně exaktní procedura měření – bioimpedanční analýza v komentované studii a DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) ve studii předchozí.

Podávání hGH s sebou nese potenciální rizika. Kromě již zmíněné retence tekutin jsou to hypertrofie srdce, hypertenze a arytmie. Na druhé straně vede aplikace hGH k vzestupu IGF-I, který má antiaterogenní účinky. Nežádoucí účinky hGH na kardiovaskulární aparát nebyly zjištěny; kardiovaskulárních příhod bylo 38 v placebové skupině a 28 ve skupině s hGH. Je známo, že hGH může zvýšit inzulinovou rezistenci a náznak této skutečnosti lze vysledovat: na konci studie měla hGH skupina mírně, ale statisticky významně vyšší glykovaný hemoglobin (6,2 % vs. 5,8 %; $p < 0,0001$). Relevance uvedeného rozdílu je sporná. Porovnáme-li glykovaný hemoglobin v jednotlivých větvích studie, pak počáteční a konečné hodnoty jsou srovnatelné. Rozdíly nebyly sledovány ani v glykémii nalačno. Lze konstatovat, že hGH byl v dávce 20 µg/kg a den s.c. shledán bezpečným; je třeba však připomenout, že dospělí dialyzovaní pacienti nadále nejsou uznanou indikační skupinou pro podávání hGH (indikace je „off-label“).

Organizačně logistická stránka komentované studie se ukázala hlavním kamenem úrazu. Mortalitní studie vyžadují nejen dlouhé sledování, ale zejména velké soubory nemocných.

Je zřejmé, že investigátoři si byli vědomi náročnosti svého projektu a snažili se maximálně zjednodušit nábor pacientů. Zařazovací podmínky byly velmi volné, vylučovací kritéria byla minimalizována. Studie vznikla v USA, kde je léčeno v dialyzačních centrech hemodialýzou přes 350 000 osob. Pouhé 0,71 % z nich by postačilo saturovat celou studii, jež počítala s 2 500 účastníky. Proto je na první pohled zarážející, že navzdory zapojení nejen USA, ale i dalších 22 zemí se za 16 měsíců nepodařilo zařadit ani třetinu z plánovaného počtu pacientů a sponzor studii předčasně ukončil. Jednou z překážek byla zřejmě složitost schvalovacího procesu. Univerzitní a další pracoviště s výzkumnými ambicemi nemají velký zájem být pasivními dodavateli „svých“ pacientů pro studie jiných pracovišť. Vyřadila by si tak tyto nemocné z možné účasti na vlastních projektech. Pro privátní a další centra nebyla zřejmě dostatečná ani motivace ekonomická, ani prestižní. Roli hrála jistě i skutečnost, že nemocní byli postaveni před úkol aplikovat si denně podkožně injekci (celkem 730 vpichů) látky, u níž byla 50% pravděpodobnost, že půjde o placebo, jež jim nepřinese žádný užitek. A naopak měli jistotu, že traumatizace tkáně jehlou a podkožní aplikace léku nebo placeba jim způsobí byť malou, ale přeci jen bolest, případně malý infiltrát či hematoma. Lze pochopit, že mnozí kandidáti po seznámení s možnými riziky a nejistým prospěchem z hGH odmítli podepsat informovaný souhlas.

Odpověď na otázku, zda podávání hGH zlepší přežívání dialyzovaných osob s hypalbuminemií, je podle studie OPPORTUNITY negativní. Výsledek však nelze považovat za odpověď definitivní, protože délka studie byla řádově kratší a počet probandů násobně menší, než bylo plánováno. Podávání hGH zlepšilo některé konvenční i nekonvenční kardiovaskulární rizikové faktory. Zejména protizánětlivý účinek hGH (pokles koncentrace hs-CRP) je hodný pozornosti. Studie ukázala, že hGH je pro dialyzované pacienty bezpečný a dobře snášený. Budoucnost ukáže, zda se cenná a nadějná data, která přinesla studie OPPORTUNITY, stanou pro někoho příležitostí či východiskem pro novou podobně velkoryse koncipovanou studii, a zda se tentokrát podaří ji dotáhnout do zdárného konce. Právě studie tohoto typu posouvají poznání v klinické medicíně.

Literatura

Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowitz W, et al.; Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2161–2171.

Johannsson G, Bengtsson BA, Ahlmen J. Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone treatment in elderly patients undergoing chronic hemodialysis: anabolic effect and functional improvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;33:709–717.

Ziegler TR, Lazarus JM, Young LS, et al. Effects of recombinant human growth hormone in adults receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:1130–1135.

Imunosupresiva a kostní metabolismus u transplantovaných pacientů

Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis – implications for post-transplant bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4115–4123.

Kostní nemoc po transplantaci může být asymptomatická. Její pokročilé formy však ztěžují funkční zdatnost a pohyblivost a snižují kvalitu života transplantovaných pacientů. Život transplantovaných pacientů je ve srovnání s dialyzovanými nepochybně delší a jeho kvalita je mnohem vyšší, ale bez kostních změn by pacient žil ještě lépe, a možná i ještě déle. Jinými slovy, kostní postižení může být zátěží, bez které by se transplantovaní pacienti rádi obešli.

Určité změny kostního metabolismu a kostní struktury má každý pacient se selháním ledvin. Stejně jako u jiných orgánů mohou být změny asymptomatické a nevýznamné. Avšak od určitého stadia se jejich manifestace odrazí v celkovém spektru komplikací. Úspěšná transplantace normalizuje porušené homeostatické mechanismy kostního metabolismu (úprava hyperfosfatémie, znovuoobnovení tvorby kalcitriolu), a tím vytváří podmínky pro restituci normálního kostního obratu. Platí však také, že imunosupresiva mají na kostní metabolismus nezanedbatelný negativní dopad, a tím nastolují novou situaci – na jedné straně nastává úprava předchozích dlouhodobých patogenetických stimulů, na straně druhé se projeví svými nežádoucími účinky na kost ty léky, které udržují transplantovaný orgán funkční a vitální.

Cílem komentované práce je srovnání různých imunosupresivních mechanismů na kostní metabolismus po transplantaci ledviny. Autoři srovnávali dvě skupiny imunosupresiv (inhibitor mTOR sirolimus a kalcineurinové inhibitory [CNI]) ve vztahu k ukazatelům aktivity osteoklastů, a to jak v klinické situaci, tak i v tkáňových kulturách *in vitro*.

Do průřezové studie bylo zařazeno celkem 42 osob (27 léčeno sirolimem, 15 léčeno CNI). Obě podskupiny se nelišily v základních demografických ukazatelích (věk, doba po transplantaci, délka předchozího dialyzačního období aj.). Sledované laboratorní uka-

zatele kostního metabolismu vykazovaly určité rozdíly. Například TRAP-5b (specifická kostní kyselá fosfatáza) byla při léčbě CNI zvýšena, zatímco při léčbě inhibitory mTOR byla v referenčním rozmezí. Rovněž další sledovaný marker, sRANKL, byl zvýšen v podskupině pacientů léčených kalcineurinovými inhibitory.

Důležitou součástí studia vlivu imunosupresiv na kostní metabolismus je *in vitro* experiment. V kultuře osteoklastů po 10 dnech bylo po přidání sirolimu zaznamenáno velmi významné snížení počtu prekursorů osteoklastů (na 6 %), a to u všech použitých koncentrací sirolimu v mediu. Naproti tomu tacrolimus ani mykofenolát mofetil diferenciaci osteoklastů nijak neovlivňovaly. Po prodloužení experimentu na 28 dní se potvrdilo, že sirolimus snižuje osteoresorpci, zatímco běžné koncentrace CNI ani MMF neměly na osteoresorpci v experimentu žádný vliv (pouze velmi vysoké koncentrace CNI osteoresorpci zvyšovaly).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Je dobře dokumentováno, že v časném potransplantačním období nastává rychlý úbytek kostního minerálu (Durieux, 2002). Dosud byla tato skutečnost dávána do souvislosti s terapií kortikosteroidy. Data o vývoji kostního metabolismu a kostní denzity u pacientů s dlouhodobě funkčním štěpem jsou sice jen neúplná, ale přesto signalizují, že nízká kostní denzita přetrvává, či se dokonce zhoršuje nejméně u poloviny úspěšně transplantovaných pacientů. Ukazuje se, že kromě glukokortikoidů k tomu mohou přispívat i další imunosupresiva, konkrétně kalcineurinové inhibitory.

V nedávné době byla publikována jiná práce, která se zabývala vlivem imunosupresiv na kostní metabolismus po transplantaci ledviny (Lee, 2011). V experimentálním zvířecím modelu bylo dokumentováno dvoj- až trojnásobné zvýšení calciurie při léčbě cyklosporinem A. Také tacrolimus zvyšoval calciurii, avšak méně intenzivně (1,6–1,8krát). Naopak rapamycin nevedl k žádnému zvýšení calciurie. Ve stejné studii bylo pozorováno, že kalcineurinové inhibitory zvyšovaly koncentraci kalcitriolu (a to bez vztahu k PTH), zatímco rapamycin neměl na hodnotu kalcitriolu žádný vliv. Tato experimentální pozorování dokládají, že některá imunosupresiva (CNI) mají přímý vliv na metabolismus vápníku a vitamínu D po transplantaci, zatímco jiná (sirolimus) jsou v tomto ohledu neutrální.

V souhrnu lze uvést, že pacienti dlouhodobě léčení sirolimem měli významně nižší markery kostní resorpce (tj. jejich kostní resorpce byla významně nižší, což znamená, že jejich kostní hmota se snižovala významně méně v porovnání s léčbou CNI). Pozorování, že sérové znaky kostní resorpce jsou významně nižší při léčbě sirolimem v porovnání s CNI, je prioritní a je v souladu s dřívějším konstatováním, že sirolimus je „bone-sparing immunosuppressant“ (tj. imunosupresivum, které „šetří kost“) (Romero, 1995).

Sirolimus není lékem první volby po transplantaci ledviny. Svě opodstatnění však zcela jistě prokázal v určitých situacích – konkrétně u pacientů s tumory. Data této studie dávají předpoklad k úvaze, zda by sirolimus (resp. inhibitory mTOR) neměl být zvažován u pacientů s vysokým rizikem osteoporotických fraktur. Na podkladě průřezové studie, byť doplněné o *in-vitro* experimentální pozorování, lze však formulovat pouze hypotézu, nikoli závěr.

Literatura

Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496–500.

Lee CT, Ng HY, Lien YH, et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. *Am J Nephrol* 2011;34:87–94.

Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, et al. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J Bone Miner Res* 1995;10:760–768.

Překvapivé informace o korekci anémie u nemocných po transplantaci ledviny

Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al., for the CAPRIT study Investigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:360–368.

Anémie je častou komplikací po transplantaci ledviny. Po prvním roce je její prevalence mezi 25–40 %. Patogeneze posttransplantační anémie je multifaktoriální, hlavní roli hraje klesající funkce štěpu, nedostatečná produkce erytropoetinu a imunosupresivní terapie. Potransplantační anémie je spojena s chronickou únavou, sníženou fyzickou aktivitou, snížením kognitivních funkcí a sníženou kvalitou života. Na rozdíl od informací od nemocných s chronickými nefropatiemi jsou informace od nemocných po transplantaci ledviny nejednoznačné. Po transplantaci ledviny byla popsána asociace mezi stupněm anémie a úrovní funkce štěpu, ale korekce anémie u nemocných s chronickými nefropatiemi na normální hodnoty je spojena s vyšší mortalitou na kardiovaskulární onemocnění, a proto se doporučuje dosáhnout cílových hodnot hemoglobinu 110–130 g/l. Ukazuje se, že u nemocných po transplantaci nelze jednoduše použít klasifikaci CKD onemocnění. Proto ani není jasné, jaký efekt bude mít dosažení cílových hladin hemoglobinu > 130 g/l u nemocných po transplantaci ledviny. Zatím byla provedena studie s podáváním erytropoetinu v prvním měsíci po transplantaci, jejímž cílem bylo snížit opožděný rozvoj funkce štěpu, ale nebyla úspěšná. Podobně nebyla pozitivně ovlivněna funkce štěpu ve třetím měsíci. Studie CAPRIT (Correction of Anemia and Progression of Renal Insufficiency in Transplant Patients) měla za cíl ozřejmit vliv podávání epoetinu- β na zpomalení úbytku funkce transplantované ledviny.

Studie CAPRIT byla randomizovaná, národní, kontrolovaná studie, která se uskutečnila v 17 centrech ve Francii. Do studie byli zařazeni nemocní alespoň rok po transplantaci ledviny s $eC_{Cr} < 50$ ml/min (Cockcroft-Gault), stabilní funkcí štěpu, užívající standardní imunosupresivní režim a s anémií Hb < 115 g/l při absenci deficitu železa. Vhodní nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě epoetinem- β tak, aby dosáhli cílové hodnoty hemoglobinu 130–150 g/l (úplná korekce) nebo 105–115 g/l (částečná korekce). Pacienti byli sledováni 24 měsíců. Dávky epoetinu- β byly podávány dle rozhodnutí investigátorů a byly redukovány o 25–50 %, pokud hodnoty Hb během čtyř týdnů léčby stouply o více než 20 g/l, nebo byly zvýšeny o 25–50 %, pokud se hodnota Hb zvýšila o méně než 5 g/l. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl rozdíl v eC_{Cr} mezi dobou vstupu do studie a na konci 24měsíčního sledování. Sekundárním sledovaným ukazatelem byla eGF pomocí Nankvellovy formule a MDRD, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a proteinurie. Byl analyzován také počet pacientů se selháním štěpu a návratem do dialýzy, vznikem akutní rejeckce a přežití nemocných. Hodnocena byla také kvalita života. Studie byla hrazena sponzorem pouze částečně a sponzor se nijak nepodílel na kolekci, zpracování a interpretaci dat.

Do studie bylo randomizováno celkem 128 nemocných (63 a 65 v každém rameni, tři pacienti ve druhém rameni byli vyřazeni, proto u nich nebyla vyšetřena úvodní hodnota hemoglobinu). Studii dokončilo 100 nemocných. Průměrná doba po transplantaci byla osm let, průměrný věk nemocných byl 49 let a polovina z nich byli muži. V prvním rameni se do dialýzy během 24 měsíců sledování vrátili tři nemocní a v druhém rameni 13 nemocných, non-compliance byla zaznamenána u dvou nemocných v obou ramenech a ze-

mřeli jeden a tři nemocní. Mykofenolát mofetil byl podáván u 76 % nemocných, cyklosporin u 74 % a steroidy u 68 % nemocných. Obě skupiny se nelišily v imunosupresi. Antihypertenzní léčba byla podobná v obou větvích (69,8 % a 71,0 %). Na úvod studie byla výchozí hodnota Hb 105 g/l v obou ramenech. Na konci korekční fáze byla průměrná hodnota Hb 131 g/l ve skupině A a 114 g/l ve skupině B a tento rozdíl zůstal stejný po dobu sledování. Jednou týdně bylo na konci studie léčeno epoetinem- β 89 % nemocných ve skupině A a 61 % ve skupině B. Krevní transfuze dostal jen jeden nemocný ve skupině A a pět nemocných ve skupině B.

V obou skupinách byla úvodní hodnota eC_{Cr} 38,3 ml/min, ve druhém roce sledování klesla o 2,4 ml/min ve skupině A a o 5,9 ml/min ve skupině B ($p = 0,03$) a podobné rozdíly byly zaznamenány také při použití ostatních vzorců. Na konci studie byla průměrná eGF (MDRD) 32 ml/min ve skupině A a 28 ml/min ve skupině B ($p = 0,03$). Zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu bylo pozorováno u dvou nemocných ve skupině A a u 10 nemocných ve skupině B. Obě skupiny se nelišily v proteinurii v průběhu a na konci studie. Do dialýzy se vrátili tři nemocní ve skupině A (4,8 %) a 13 nemocných (21 %) ve skupině B. Přežití štěpů cenzurované na úmrtí nemocných bylo 94,6 % ve skupině A a 80 % ve skupině B. Rovněž návrat do dialyzační léčby byl ve skupině A delší než ve skupině B. Ve skupině A jeden nemocný zemřel na malignitu, ve skupině B tři nemocní zemřeli na nemaligní onemocnění. Hodnocení kvality života podobně ukázalo, že ve skupině A s plnou korekcí anémie měli nemocní vyšší hodnoty než nemocní s částečnou korekcí, největší rozdíly byly pozorovány především u celkového zdraví a vitality. Bezpečnostní parametry byly podobné v obou skupinách – nemocní měli podobný výskyt nežádoucích účinků, které byly většinou mírné, rovněž hypertenze byla v obou skupinách podobná.

Tato studie tak prokázala, že korekce anémie epoetinem- β u nemocných se střední dysfunkcí štěpu zpomaluje úbytek funkce transplantované ledviny, zlepšuje kvalitu života a nevede k častějšímu vzniku kardiovaskulárních komplikací.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Anémie je častým problémem u nemocných po transplantaci ledviny. Je dobře dokumentováno, že je u těchto nemocných spojena s nepříznivým průběhem, a to včetně zvýšené mortality, rizika rejeckce a ztráty štěpu. Nehledě na tato známá fakta, je přípravek ESA léčeno jenom menší procento nemocných. Tyto údaje jsou podobné jak v západní Evropě, tak i u nás. Jedním z vysvětlení je nedostatek věrohodných dat, která by potvrdila bezpečnost a účinnost takovéto léčby. Menší retrospektivní studie dosud ukázaly, že je možné prodloužení funkce štěpu u nemocných léčených ESA. Avšak u nemocných s CKD existuje dostatek důkazů, že léčba ESA nezpomaluje progresi selhání ledvin (např. studie CHOIR) (Singh et al., 2006), a navíc zvyšuje výskyt kardiovaskulárních komplikací u nemocných léčených k normálním hodnotám hemoglobinu (Pfeffer et al., 2009). Zda lze tyto informace extrapolovat i na nemocné po transplantaci ledviny, není jasné, protože etiopatogeneze anémie po transplantaci ledviny je zjevně odlišná. V této studii CAPRIT byli prospektivně léčeni nemocní s delším odstupem od transplantace, s dysfunkcí štěpu a s anémií. Výsledky této studie popsané výše jsou neočekávané a rozhodně provokativní v současném klimatu klatby nad preparáty stimulujícími krvetvorbu. Národní a mezinárodní doporučení dosud spojují nemocné s chronickými nefropatiemi a nemocné po transplantaci ledviny. Výsledky této studie ale ukazují, že není možné jednoduše

spojoval nemocné s progresivními nefropatiemi s nemocnými po transplantaci. Situace připomíná absenci podobnosti mezi CKD3–4 a CKD3–4T (Udayaraj et al., 2010) v minulosti komentované v tomto časopise. Je ale zjevné, že studie CAPRIT má určité nedostatky. Počet nemocných byl zjevně malý ve srovnání s velkými studiemi provedenými na populaci CKD nemocných. Celková mortalita v této studii byla velmi nízká v porovnání s 30% mortalitou během 16 měsíců hlášenou ve studii CHOIR. Je proto možné, že studie CAPRIT měla nedostatečnou sílu k tomu, aby prokázala vliv ESA na mortalitu a kardiovaskulární onemocnění. Je možné, že populace zařazená do studie CAPRIT byla zdravější a méně riziková než populace ve studiích s CKD nemocnými. To ale odráží skutečný fyzický stav nemocných po transplantaci ledviny v porovnání s nemocnými s progresivními nefropatiemi, kteří se většinou transplantace nedočkají. I když mají nemocní po transplantaci ledviny sníženou funkci štěpu, většinou nejde o progresivní nefropatii, ale jen o transplantaci neadekvátního množství nefronů vzhledem k potřebám pacienta způsobenou především věkem a pohlavím dárce.

KASUISTIKA

Párová výměna ledvin k transplantaci

MUDr. Alena Verřlová, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., MUDr. Libor Janoušek, Ph.D.
Klinika nefrologie a Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

Jednou z možností jak rozšířit dostupnost transplantací od žijících dárců představují tzv. párové výměny. Koncem roku 2011 jsme provedli v IKEM tento typ transplantací mezi manželskou dvojicí a dvojicí matka-syn.

Prvním nemocným ze zúčastněných je J. V., ročník narození 1960, krevní skupina AB Rh poz. Z nefrologické anamnézy: CHRŠ na podkladě chronické GN, od roku 1990 sledován v nefrologické ambulanci. V roce 1991 byla provedena biopsie s nálezem fokální fibrózy. Od roku 1993 byl nemocný pravidelně hemodialyzován. Následujícího roku podstoupil první transplantaci kadaverózní ledviny, štěp fungoval do října 2002, kdy selhal na podkladě chronické transplantační glomerulopatie. Tento afunkční štěp byl v březnu 2003 odstraněn pro hematurii. V červenci roku 2004 byla provedena druhá transplantace ledviny, opět od kadaverózního dárce. Vzpětí po transplantaci došlo ke vzniku akutní celulární rejekce IIA, která byla léčena monoklonální protilátkou anti-CD3, léčba komplikována pancytopenií. V listopadu téhož roku byla nutná grafektomie ledvinného štěpu pro pokračující celulární rejekci a pyelonefritidu. Od listopadu 2004 do prosince 2011 docházel nemocný opět pravidelně na hemodialýzu. K třetí transplantaci ledviny byla jako dárce zvažována manželka.

Manželka tohoto příjemce E. V. se narodila v roce 1965, krevní skupina 0 Rh+. Z anamnézy je uvedena operace tříselné kýly v dětství, dispenzarizace na neurologii pro bolesti zad. Během vyšetřování před dárčovstvím ledviny nebyla zjištěna žádná kontraindikace k transplantaci ledviny. Bohužel, provedený cytotoxický cross-match byl pozitivní, a proto byla manželka nemocného kontraindikována k darování ledviny. Řešení situace spočívalo v uskutečnění párové výměny s jinou dvojicí nebo transplantace napříč HLA bariéru, což předpokládá náročnou přípravu.

Druhým příjemcem je J. S., ročník narození 1984, krevní skupina 0 Rh+. V dětském věku u něj bylo diagnostikováno renální selhání

Autoři studie se domnívají, že důvod pro zlepšené přežívání štěpů ve skupině s úplnou korekcí anémie spočívá v redukci ischemizace štěpu a dále je možno soudit, že nemocní s úplnou korekcí anémie neměli hypertrofii levé komory, a měli tak i lepší výkonnost myokardu. Dalším z teoretických vysvětlení úspěchu je imunomodulační efekt erythropoetinu. Každopádně jsou výsledky studie CAPRIT vzrušující i z jiného hlediska. Neexistuje totiž mnoho přesvědčivých dokladů o prodloužení funkce transplantované ledviny. Pokud by se v dalších studiích ukázalo, že toho lze docílit agresivní terapií pomocí ESA, byla by to malá revoluce v nazírání na léčbu nemocných, kteří jsou dlouhodobě po transplantaci ledviny.

Literatura:

Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.
Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
Udayaraj UP, Casula A, Ansell D, et al. Chronic kidney disease in kidney transplant recipients – it is different from chronic native kidney disease? *Transplantation* 2010;90:765–770.

na podkladě bilaterálního vezikoureterálního refluxu. Od svých deseti let byl sledován nefrologem a ještě téhož roku byla zahájena hemodialyzační léčba. V srpnu roku 1995 byla provedena první transplantace kadaverózní ledviny. Štěp selhal na podkladě chronické rejekce.

Nemocný byl indikován k preemptivní transplantaci ledviny. Jako dárce se nabídl jeho matka, ročník narození 1962, krevní skupina A Rh+. Z anamnestických údajů stojí za zmínění pouze appendektomie v deseti letech. Během procesu vyšetřování před transplantací ledviny zjištěna asymptomatická mikroskopická hematurie, avšak vyšetření erytrocytů pomocí mikroskopu s fázovým kontrastem bylo negativní, Hamburgerův sediment též s negativním výsledkem. Provedená cystoskopie a CT angiografie ledvin s vylučovací fází neprokázaly přítomnost konkrémentu či jiné patologie. Nakonec byla provedena biopsie ledvin se závěrem, že nejde o IgA nefropatii ani jinou imunokomplexovou glomerulonefritidu. Dárčovství bylo nakonec indikováno, avšak darovat ledvinu synovi nebylo možné pro inkompatibilitu krevních skupin dárce a příjemce. V úvahu připadala podobně jako v prvním případě párová výměna, anebo AB0 inkompatibilní transplantace předpokládající specifickou přípravu.

Protože byly obě dvojice vyšetřovány během období tří měsíců, řešení spočívalo v párové výměně.

Dárkyně z první dvojice mohla potenciálně darovat ledvinu příjemci druhé dvojice. Dle provedených imunologických vyšetření šlo o kompatibilní transplantaci ledviny s negativním cross-match. U druhé dárkyně bylo dárčovství z nefrologického hlediska možné. Při vyšetření kompatibility této dárkyně s prvním příjemcem byl cytotoxický cross-match i cross-match určený průtokovou cytometrií negativní. Avšak první příjemce vykazoval určitou formu alloreaktivity proti navržené dárkyni, technologie LumineX prokázala slabou aktivitu proti dárčovskému antigenu A2. I přes imunologické riziko se k transplantaci přistoupilo.

První příjemce, vzhledem k jeho anamnéze akutní rejekce a přítomnosti DSA (viz výše), absolvoval před transplantací přípravu intenzivnější. Tři dny před plánovanou transplantací byla podána perorální imunosuprese s tacrolimem a mykofenolát mofetilem. Den před transplantací byla provedena výměna jednoho objemu plazmy. V den transplantace byla zahájena indukce s polyklonální depleční protilátkou Thymoglobulinem a léčba byla podávána denně do sedmého pooperačního dne. První, třetí a pátý den po transplantaci proběhly další výměny plazmy a druhý, čtvrtý a šestý den po transplantaci byly podány IVIG v dávce 0,2 g/kg.

Druhý příjemce měl imunosupresivní protokol se zahájením imunosuprese rovněž tři dny před transplantací s tím, že jako indukce byl použit výhradně Thymoglobulin v šesti dávkách.

Oba operační výkony proběhly bez komplikací. U obou pacientů se okamžitě rozvinula funkce štěpů. U prvního uvedeného příjemce J. V. byl pooperační průběh komplikován rozvojem symptomatické lymfokély v okolí štěpu, která byla punkčně evakuována a následně sklerotizována. Sérová koncentrace kreatininu 14. den při propuštění klesla až na 83 $\mu\text{mol/l}$.

Druhý příjemce J. S. měl pooperační průběh bez komplikací, sérová koncentrace kreatininu v den propuštění (12. den) klesla na 150 $\mu\text{mol/l}$. Po dvou měsících je funkce štěpů obou příjemců stabilní a nedošlo k větším komplikacím.

Obě dárkyně absolvovaly operační výkon bez komplikací, při posledním vyšetření šest týdnů po nefrektomii netrpěly žádnými obtížemi, byly normotenzní a v moči ani u jedné z nich nebyla detekována proteinurie.

KOMENTÁŘ

MUDr. Janka Slatinská, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., MUDr. Jiří Froněk, Ph.D.

Transplantace ledviny od žijícího dárce je nejvýhodnější metodou léčby chronického selhání ledvin (Yamagata et al., 2012). Jedním z důvodů je zvýšení dostupnosti transplantací při nedostatku ledvin od zemřelých dárců, další předností těchto transplantací jsou podstatně lepší výsledky v přežívání pacientů a štěpů a další nespornou výhodou je, že takovou transplantaci lze provést preemptivně, tzn. ještě před zahájením dialyzační léčby. Příjemce ledviny od žijícího dárce se vyhne riziku spojenému s dialýzou, nemusí být nutně zakládán cévní přístup či peritoneální katétr, není vystaven riziku infekce ani dlouhodobým komplikacím dialyzační léčby (Viklický et al., 2008). Závěry citované studie (Meier-Kriesche et al., 2000) dokumentují lepší výsledky přežívání štěpů od žijících dárců a současně dokumentují i negativní vliv doby čekání na přežívání štěpů.

Nejvhodnějším žijícím dárce je některý z nejbližších pokrevních členů rodiny nemocného. Není-li mezi příbuznými žádný vhodný pokrevný příbuzný dárce, mohou být vhodnými kandidáty i dárce, kteří jsou emotivně spřízněni. Mohou jimi být manžel/manželka, druh/družka, příbuzní manželů, adoptivní příbuzní nebo blízcí přátelé příjemce. Další možností je dárce s inkompatibilní krevní skupinou. Pokud se najdou dvě a více dvojic se stejným problémem, pak můžeme pomocí párové výměny provést transplantaci kompatibilních ledvin. Možnost realizovat zkříženou transplantaci pomocí párové výměny musí být předjednána etickou komisí, která působí v daném transplantčním centru. Etická komise má za cíl eliminovat darování ledviny pod nátlakem. Důležitým faktem je zachování anonymity dárců (např. v případě, že jedna ledvina začne fungovat okamžitě po transplantaci a u druhé ledviny k rozvoji funkce nedojde).

Jednou z variant, jak lze rozšířit dárceství od žijících dárců, je provedení ABO inkompatibilní transplantace pomocí intenzivní

imunosupresivní léčby. Výsledky inkompatibilních transplantací z hlediska přežívání pacientů a štěpů jsou srovnatelné s výsledky ABO kompatibilních transplantací (Takahashi et al., 2004).

V naší kasuistice jsme párovou výměnou vyřešili problém inkompatibilní transplantace (dárkyně-matka KS A Rh+, příjemce-syn, KS O Rh+) a zároveň pozitivní výsledek křížové zkoušky u druhé dvojice (dárkyně-manželka KS O Rh+, příjemce-manžel KS AB Rh+). U obou příjemců šlo o retransplantaci, což předpokládá větší imunologické riziko, a proto byl jejich imunosupresivní režim daleko intenzivnější než v jiných případech.

U prvního příjemce podstupujícího třetí transplantaci jsme pomocí technologie Luminex detekovali přítomnost protilátek proti dárceovskému antigenu A2. I když byl cytotoxický cross-match negativní a cross-match určený průtokovou cytometrií rovněž negativní, považovali jsme riziko vzniku humorální rejekce za vysoké. Proto jsme u něj použili intenzivní imunosupresivní protokol posílený o výměny plazmy a intravenózní imunoglobuliny.

V případě druhého příjemce šlo o preemptivní transplantaci ledviny, kdy byl ještě nemocný léčen imunosupresí z první transplantace. I když jsou preemptivní retransplantace z pohledu výsledků studií a dat z registrů problematické, pečlivá příprava a výběr vhodného imunosupresivního režimu může možné riziko minimalizovat. Původní dárkyně byla rovněž problematická. Bylo třeba rozhodnout, zda je izolovaná mikroskopická hematurie spojena s renální patologií, protože všechna provedená urologická vyšetření byla negativní. Nakonec jsme indikovali biopsii vlastních ledvin, která vyloučila jak glomerulopatii, tak i hereditární nefropatii. I když jsme příčinu mikrohematurie nezjistili, vyloučili jsme všechny závažné patologie. Že se jedná o problematickou otázku, dokumentuje fakt, že jen 37 % amerických center akceptuje jedince s asymptomatickou mikroskopickou hematurií u dárce (Bia et al., 1995).

Párová výměna tak řešila ve skutečnosti problémy obou příjemců. První byl imunologicky rizikový, a bylo by i jinak obtížné mu najít vhodného dárce. Plánovaná transplantace od žijícího dárce ale umožní použít modifikovanou imunosupresivní přípravu zahájenou před samotnou transplantací, což zvyšuje vyhlídky na úspěch transplantace. U druhého příjemce zase nebylo nutné znovu zahájit dialyzační léčbu spojenou s mnohými riziky, protože dobře víme, že návrat do dialyzační léčby je spojen s vysokým rizikem úmrtí v prvních měsících opětovné dialýzy (Rao et al., 2006).

Na tomto komplikovaném případě jsme chtěli demonstrovat nové možnosti transplantací ledvin od žijících dárců. I když se při vyšetření zjistí nemožnost darovat ledvinu blízkého dárce, pokud je dárce jinak zdravý, párová výměna umožní úspěšnou transplantaci. Pro úspěch tohoto programu je nutné zapojení všech dialyzačních a transplantačních center z celé ČR, nejenom nefrologů, ale i chirurgů. Proto se pod vedením doktora Froněka z KTCH IKEM chirurgové z ostatních center domlouvají na celorepublikové koordinaci tohoto významného programu.

Literatura

- Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, et al. Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995;60:322–327.
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311–1317.
- Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation* 2006;82:669–674.
- Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al., Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1011–1012.
- Viklický O, Janoušek L, Baláž P. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada, 2008, 82 s.
- Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al., the Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese Dialysis Initiation Survey. *Ther Dial Apher* 2012;16:54–62.