

Mají opakované protokolární biopsie smysl v éře moderní imunosuprese?

Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, Knoll G, Lachance JG, Landsberg D, Shapiro J, Shoker A, Yilmaz S. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. Am J Transplant 2007;7:2538-2545.

V protokolárních biopsiích je akutní rejekce častým histologickým nálezem. Studie prováděné v jednotlivých centrech prokázaly, že léčba subklinické rejekce u nemocných léčených cyklosporinem, azathioprinem a steroidy zlepšuje výsledky transplantací ledvin. Výskyt subklinických rejekcí mezi prvním až třetím měsícem po transplantaci ledviny se u této imunosuprese pohyboval kolem 30 %. Následné studie s nemocnými léčenými cyklosporinem A a mykofenolát mofetilem (MMF) a steroidy ukázaly na snížení výskytu klinicky manifestních akutních rejekcí avšak výskyt subklinických rejekcí byl podobný. K podobným výsledkům dospěly i studie u nemocných s tacrolimem, azathioprinem a steroidy.

Tato multicentrická prospektivní studie měla za cíl ozřejmit výskyt subklinické rejekce v protokolárních biopsiích prováděných během prvních tří měsíců u nemocných po transplantaci ledviny léčených tacrolimem, MMF a steroidy a rovněž ověřit hypotézu, že léčba subklinické rejekce u těchto nemocných vede ke zlepšení morfologických nálezů.

Do studie bylo zařazeno celkem 240 nemocných z 11 kanadských transplantačních center a z USA. Studie se zúčastnili nemocní podstupující první nebo druhou transplantaci ledviny od zemřelého dárce mladšího než 65 let, nemocní měli frekvenci anti-HLA protilátek < 50 %. Nemocní byli randomizováni k pro-

vedení protokolárních biopsií v 1., 2., 3. a 6. měsíci (biopstická větve), anebo pouze k biopsii v 6. měsíci (kontroly). U všech štěpů byly provedeny biopsie „nulté hodiny“ před transplantací. Nemocní byli léčeni tacrolimem (zpočátku standardní dávkování, od 3. týdne hladiny 3–8 ng/ml), MMF (obvyklé dávkování) a steroidy (zpočátku 1 mg/kg, v prvním měsíci 20 mg, 10 mg v druhém měsíci a od třetího měsíce 5 mg/den). Rejekční epizody byly léčeny dvoutýdenní kúrou postupně snižovaným prednisone (počáteční dávka 200 mg). Biopsie byly prováděny pod ultrazvukovou kontrolou biotickou jehlou o tloušťce 18 G. Biopsie „nulté hodiny“ a v šestém měsíci byly analyzovány v centrální laboratoři.

Primárním cílem studie byl výskyt chronických změn, který byl definován jako součet skóre intersticiálních a tubulárních změn ($ci + ct > 2$) v šestém měsíci. Sekundárními cíli byla prevalence subklinické rejekce v šestém měsíci, výskyt klinicky manifestních akutních rejekcí a funkce štěpu v 6. měsíci.

Studii nakonec dokončilo 84 nemocných v biopstickém rameni a 98 nemocných v kontrolním rameni studie. Hlavními důvody vyřazení ze studie bylo odmítnutí souhlasu s biopsiemi, nedodržení protokolu, indukční imunosuprese apod.

Výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu, ztrát štěpů i úmrtí nemocných byl v obou skupinách podobný. Výskyt klinicky manifestní akutní rejekce v prvním měsíci byl 9 % v biopstickém rameni a 6,9 % v kontrolním rameni. Mezi prvním a šestým měsícem byly zjištěny tři akutní rejekce v biopstickém rameni a jedna rejekce v kontrolním rameni. Chronické změny před transplantací nebyly přítomny u 97 % štěpů, v obou skupinách bylo zastoupení morfologických změn v biopsii „nulté hodiny“ podobné. Subklinické rejekce se vyskytly u 4,6 % všech biopsií. Prevalence subklinické rejekce v šestém měsíci byla 9 % v biopstickém rameni a 6 % v kontrolním rameni studie. Hranicní změny byly méně časté. Průměrné skóre chronických změn ($ci + ct$) v šestém měsíci bylo 1,17 v biopstickém rameni a 0,79 v kontrolním rameni ($p = 0,09$). Podobný byl i výskyt primárního cíle studie – součet chronických změn $ci + ct > 2$ byl zastoupen v obou skupinách podobně (34,8 % v biopstickém rameni a 20,5 % v kontrolním rameni). Chronické skóre se pochopitelně významně zvýšilo v biopsii v šestém měsíci oproti biopsii „nulté hodiny“, přičemž zhoršení bylo významnější v biopstickém rameni studie. Mnohorozměrová analýza ukázala, že zhoršení chronického skóre po transplantaci závisí na věku dárce, pohlaví příjemce, opožděném rozvoji funkce štěpu a renální funkci dárce stejně tak, jako na biopstickém rameni studie. Je ale důležité poznamenat, že jenom 27 % změn bylo možno vysvětlit výše uvedenými faktory. Renální funkce (sérový kreatinin a kreatininová clearance) a proteinurie byly v obou skupinách podobné. Krvácení po biopsii se vyskytlo v 0,9 % případů a nemělo závažné následky.

Hlavním nálezem této studie tak bylo zjištění, že protokolární biopsie prováděné v prvních třech měsících nepředstavují v půlročním sledování výhodu oproti konzervativnímu postupu u nemocných s malým imunologickým rizikem léčených tacrolimem, MMF a steroidy.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Protokolární biopsie představují užitečný nástroj k monitoraci transplantované ledviny. Vysoký výskyt subklinické rejekce v biopsiích byl dáván do souvislosti s pozdějším výskytem chronických změn odpovídajících chronické transplantacní nefropatii dle starší terminologie

(Rush et al., 1998). Alloantigen dependentní mechanismy jsou dnes považovány za jednoznačně nejdůležitější procesy ovlivňující dlouhodobé výsledky transplantací ledvin. Proto léčba subklinické rejekce může ovlivnit osud transplantované ledviny. Neexistuje ale příliš mnoho důkazů o tom, že tomu tak ve skutečnosti je. Studie zahrnovaly nemocné s vysokým imunologickým rizikem s vyšší frekvencí protilátek proti HLA nebo transplantace od starších a marginálních dárců. Výše uvedená komentovaná studie se od těch předchozích liší v několika momentech. Předně je tato studie multicentrická a za primární cíl byl zvolen součet chronických změn podle Banffské klasifikace. Nemocní v této studii měli také velmi nízký výskyt anti-HLA protilátek před transplantací (2 %) a ledviny od starších dárců nebyly použity. Jednalo se tak o velmi selektovanou skupinu nemocných s malým rizikem a s relativně kvalitním štěpem. V této skupině byl výskyt subklinické rejekce po transplantaci malý – do 5 %. Léčba těchto subklinických rejekcí steroidy nezlepšila histologické nálezy ani funkční parametry oproti kontrolní skupině. Toto zjištění je ale limitováno šestiměsíčním intervalem. Jak tomu bude po dvou až pěti letech, není jasné. Výsledky jsou také zjevně ovlivněny malým souborem – subklinické rejekce se vyskytly celkem jen u 12 nemocných v šestém měsíci po transplantaci.

Naše poznatky z tříměsíčních protokolárních biopsií svědčí o 12% výskytu subklinické rejekce u neselektované populace nemocných léčených inhibitory kalcineurinu a MMF se steroidy. Na podkladě poznatků studie Rushe a spol. lze soudit, že efekt léčby subklinické rejekce by mohl být znát u nemocných s vysokým imunologickým rizikem. Jistě by bylo zajímavé znát výskyt subklinické rejekce u marginálních dárců.

Jsou tedy protokolární biopsie překonanou metodou? Domnívám se, že tomu tak rozhodně není. Kromě monitorace výskytu subklinické rejekce slouží protokolární biopsie prováděné na konci adaptačního období po transplantaci ledviny (3.–6. měsíc) ke zhodnocení dosavadního průběhu transplantace. Je nutné dát do kontextu podávanou imunosupresi, aktuální histologický obraz, proběhlé infekce, historii nádorů apod. Protokolární biopsie představují bezpečnou metodu. Řada center dokonce provádí protokolární biopsie ambulantně s krátkodobým klidem na lůžku (Schwarz et al., 2005). I v této studii byly krvácivé komplikace raritní.

Na základě této studie lze zpochybnit význam opakovaných protokolárních biopsií u nemocných s malým imunologickým rizikem léčených současnou moderní imunosupresí. Nelze ale zpochybnit význam opakovaných protokolárních biopsií u nemocných s vysokým imunologickým rizikem. Každopádně protokolární biopsie na konci adaptačního období zůstávají standardní metodou v péči o nemocné po transplantaci ledviny.

Literatura

Rush DN, Nickerson P, Cough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection. A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2129–2134.
Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, et al. Safety and adequacy of protocol biopsy. *Am J Transplant* 2005;5:1992–1996.

Monitorace léčby mykofenolát mofetilem

Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, de Ligny BH, Rostaining L, Thervet E, Szlag JC, Rerolle JP, Roussez A, Touchard G, Marquet P. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2496–2503.

Léčba většinou současných imunosupresivních preparátů je řízena cílovými hladinami. Mykofenolát mofetil (MMF) je na