

nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody, revaskularizace – perkutánní koronární intervence nebo aortokoronární bypassu, hospitalizace pro srdeční selhání a úspěšně resuscitované srdeční zástavy. Sekundárními sledovanými parametry byly mj. změny v systolickém a diastolickém krevním tlaku a individuální komponenty kompozitního primárního sledovaného parametru.

Do studie bylo zařazeno celkem 417 pacientů ve 47 centrech, 397 pacientů bylo randomizováno (201 k placebu a 196 k fosinoprilu). Ze studie vypadlo 15 pacientů v důsledku transplantace ledvin, další dva pacienti byli ze sledování vyloučeni pro porušení protokolu, nakonec tedy bylo hodnoceno 380 pacientů. Vstupní parametry v obou skupinách byly sice podobné, ale pacienti randomizovaní k léčbě fosinoprilem měli významně vyšší index hmotnosti levé komory (179 vs. 169 g/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ) a trend k častějšímu výskytu diabetu (významně častěji užívali perorální antidiabetika), hyperlipidémie, ischemické choroby srdeční i dolních končetin, cévní mozkové příhody a předchozí transplantace ledvin. Pacienti randomizovaní k fosinoprilu byli také v době vstupu do studie déle léčeni náhradou funkce ledvin (5,3 vs. 4,4 roky,  $p = 0,04$ ), naproti tomu pacienti randomizovaní k placebu měli významně vyšší BMI (27 vs. 26,  $p = 0,02$ ).

Primární sledovaný parametr se vyskytl během dvou let pozorování u 32,7 % pacientů. Pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika bylo možno ukázat, že významnými a nezávislými prediktory výskytu kardiovaskulárních příhod byly hmotnost levé komory, věk, diabetes mellitus, anamnéza ICHS, cévní mozkové příhody i ischemické choroby dolních končetin. Pacienti léčení fosinoprilem měli po korekci na tyto proměnné statisticky nevýznamný trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod (relativní riziko 0,79, interval spolehlivosti 0,59–1,1;  $p = 0,099$ ). Krevní tlak se u pacientů léčených fosinoprilem a placebem významně nelišil (byl ale přítomný trend k nižšímu systolickému tlaku u pacientů na fosinoprilu). Po rozdělení pacientů na vstupně normotenzní a hypertenzní bylo ale možno prokázat u vstupně hypertenzních pacientů statisticky významně větší vliv fosinoprilu na krevní tlak ve srovnání s placebem.

Po podání testovací dávky fosinoprilu mělo šest pacientů symptomatickou hypotenzi a nebylo randomizováno do studie. Pacienti léčení fosinoprilem měli statisticky významně častěji gastrointestinální nežádoucí účinky (17,5 vs. 9,5 %). Výskyt ostatních nežádoucích účinků se mezi pacienty na fosinoprilu a placebu významně nelišil. Vstupní sérové koncentrace kalia byly na začátku studie  $4,9 \pm 0,8$  mmol/l) a během sledování významně nestoupily, nebyly zaznamenány ani významné rozdíly v kalémii mezi pacienty léčenými fosinoprilem a placebem.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

*U pacientů léčených fosinoprilem byl tedy po korekci na známé rizikové faktory zaznamenán trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod. Srovnání dat před korekcí nemělo smysl vzhledem k významným rozdílům v bazálních parametrech mezi pacienty randomizovanými k fosinoprilu a placebu. Vzhledem k nižšímu než předpokládanému výskytu kardiovaskulárních příhod, neměla studie FOSIDIAL dostatečnou statistickou sílu, k průkazu příznivého efektu by tedy byla nutná studie většího rozsahu.*

*Informace o vlivu léčby inhibitory ACE na kardiovaskulární prognózu dialyzovaných pacientů chybějí. Pacienti se sníženou renální funkcí byli vyřazeni z velkých kardiovaskulárních studií s inhibitory ACE. Ve studiích HOPE, TRACE, SAVE a EUROPA byla vylučovacím kritériem sérová koncentrace kreatininu vyšší než 200, 221, resp. 150 mmol/l. Nicméně např. sekundární analýza studie HOPE ukázala, že pacienti se zvýšenou sérovou koncentrací kreatininu (980 pacientů s kreatininem  $> 124$   $\mu$ mol/l) profitují z léčby inhibitory ACE*

*minimálně stejně jako pacienti s normální renální funkcí (Mann et al., 2001).*

*Vliv inhibitorů ACE na kardiovaskulární prognózu je možné u dialyzovaných pacientů posoudit jen na podkladě retrospektivních analýz. V malé studii (Efrati et al., 2002) mělo 60 dialyzovaných pacientů léčených inhibitory ACE významně nižší mortalitu než 66 dialyzovaných pacientů, jimž inhibitory ACE předepsány nebyly (relativní riziko 0,48;  $p = 0,002$ ). Jiná retrospektivní studie z jednoho centra (McCullough et al., 2002) ukázala, že podskupina 386 dialyzovaných pacientů, přijatých na koronární jednotku pro srdeční selhání nebo akutní koronární příhodu, léčených inhibitory ACE, měla o 37 % nižší mortalitu než pacienti, kteří v posledních třech letech před přijetím na koronární jednotku inhibitory ACE neužívali. Největší retrospektivní analýza (Berger et al., 2003) identifikovala v rámci Cooperative Cardiovascular Project mezi 146 765 pacienty staršími 65 let s akutním infarktem myokardu 1 025 chronicky hemodialyzovaných pacientů. Inhibitory ACE byly v této skupině podávány významně méně často než u nedialyzovaných pacientů (27,6 vs. 37,2 %,  $p < 0,001$ ). Dialyzovaní pacienti užívající inhibitory ACE měli ve srovnání s dialyzovanými pacienty, kteří inhibitory ACE neužívali významně nižší 30denní mortalitu (17,3 vs. 33,4 %;  $p < 0,001$ , relativní riziko 0,58).*

*Ačkoli citované retrospektivní analýzy ukazují na možný příznivý účinek inhibitorů ACE i u hemodialyzovaných pacientů, pro potvrzení jsou nutné prospektivní randomizované kontrolované studie dostatečného rozsahu. FOSIDIAL je prvním (bohužel nedostatečně velkým) pokusem o podobnou studii. Studie ukázala, že podávání inhibitorů ACE dialyzovaným pacientům je velmi dobře tolerováno a spojeno s minimálním rizikem hyperkalémie. Na základě výskytu kardiovaskulárních příhod ve studii FOSIDIAL bylo možno vypočítat, že pro dosažení 90% statistické síly k detekci 33% snížení výskytu kardiovaskulárních příhod ve větvi léčené inhibitorem ACE by bylo třeba zařadit do studie celkem cca 1 000 pacientů. Vzhledem k trendu příznivého účinku fosinoprilu a omezeným možnostem ovlivnit v této vysoce rizikové skupině kardiovaskulární mortalitu jsou určité další prospektivní randomizované kontrolované studie s inhibitory ACE u dialyzovaných pacientů velmi potřebné.*

## Literatura

- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201–208.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023–1029.
- Mann JF, Gerstein HC, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
- McCullough PA, Sandberg KR, Yee J, et al. Mortality benefit of hemodialysis patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:188–191.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

## Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.

**P**rogrese chronické renální insuficience je spojena s rozvojem anémie z nedostatku erythropoetinu. Léčba rekombinantním erythropoetinem zvyšuje kvalitu života pacientů s renální anémií. Retrospektivní analýzy ukázaly u dialyzovaných pacientů souvislost anémie s mortalitou a malé intervenční studie naznačily

možnost, že by léčba anémie mohla snížit riziko vývoje nebo progresu hypertrofie levé komory srdeční a event. i snížit kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů. Normalizace hematokritu u dialyzovaných pacientů se srdečním onemocněním ale kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nesnížila (Besarab et al., 1998).

Východiskem obou studií publikovaných ve stejném listopadovém čísle *New England Journal of Medicine* byl předpoklad, že časná léčba anémie rekombinantním erythropoetinem může mít na rozvoj kardiovaskulárních komplikací lepší účinek než pozdní léčba již rozvinutých a pravděpodobně ireverzibilních komplikací.

Do studie CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency, Singh et al., 2006) bylo zařazeno celkem 1 432 pacientů starších 18 let s chronickým onemocněním ledvin a glomerulární filtrací vypočtenou dle studie MDRD v rozmezí 15–50 ml/min (stadium CKD III–IV) a koncentrací hemoglobinu < 110 g/l ze 130 center v USA. Pacienti byli původně randomizováni podle vysoké (130–135 g/l), nebo nízké (105–110 g/l) cílové koncentrace hemoglobinu; v roce 2003 byla cílová hodnota hemoglobinu změněna na 135, resp. 113 g/l. Epoetin  $\alpha$  byl podáván subkutánně jednou týdně, u pacientů se stabilním hemoglobinem byl interval podávání prodloužen na dva týdny. Primárním sledovaným parametrem byl čas do dosažení jednoho z následujících sledovaných parametrů: smrti, infarktu myokardu, hospitalizace pro srdeční selhání (nebylo započteno převodnění vyžadující dialyzační léčbu) nebo cévní mozkové příhody. Dalšími sledovanými parametry byly čas do zahájení náhrady funkce ledvin, hospitalizace pro kardiovaskulární nebo jakékoli onemocnění a kvalita života. Studie byla předčasně ukončena v květnu 2005, protože již nebylo pravděpodobné, že by mohl být prokázán příznivý efekt dosažení vyšší koncentrace hemoglobinu na sledované parametry. Střední doba sledování všech pacientů byla 16 měsíců. Mezi pacienty randomizovanými k vyšší a nižší koncentraci hemoglobinu nebyly významné rozdíly s výjimkou častější anamnézy hypertenze a aortokoronárního bypassu u pacientů randomizovaných k vyššímu hemoglobinu. Systolický krevní tlak se v průběhu studie v obou větvích nelišil, diastolický krevní tlak byl u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem mírně, ale statisticky významně vyšší (rozdíl byl na konci studie 0,9 mm Hg). V průběhu studie stoupla koncentrace hemoglobinu o 25 g/l ve skupině s vysokým cílovým hemoglobinem a o 12 g/l ve skupině s nízkým cílovým hemoglobinem. Týdenní dávka epoetinu  $\alpha$  byla ve skupině s vyšším cílovým hemoglobinem 11 215 jednotek a u pacientů s nízkým cílovým hemoglobinem 6 276 jednotek.

Primární sledovaný parametr se vyskytl u 17,5 % pacientů s vysokým cílovým hemoglobinem a u 13,5 % pacientů s nízkým cílovým hemoglobinem ( $p = 0,03$ ; relativní riziko 1,34). Rozdíly mezi oběma skupinami v jednotlivých komponentách složeného primárního sledovaného parametru nebyly statisticky významné, ale u pacientů s vysokým cílovým hemoglobinem byl patrný trend k vyšší mortalitě i k častějším hospitalizacím pro srdeční selhání. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl v procentu pacientů, u nichž bylo nutno zahájit náhradu funkce ledvin. Při hodnocení kvality života rovněž nebyly mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly; rozdíly nebyly ani ve výskytu závažných nežádoucích účinků, s výjimkou srdečního selhání, které se vyskytlo častěji u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem (11,2 vs. 7,4 %;  $p = 0,02$ ).

V evropské studii CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta, Druke et al., 2006) bylo 603 pacientů starších než 18 let s glomerulární filtrací 15–35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kalkulovanou dle Cockcrofta a Gaulta), s krevním tlakem nižším než 170/95 mm Hg a mírnou až střední anémií (hodnota hemoglobinu 110–125 g/l) randomizováno k cílovému hemoglobinu v normálním rozmezí (130–150 g/l) nebo subnormálním rozmezí (105–115 g/l). Podávání epoetinu  $\beta$  sub-

kutánně bylo ve skupině s vysokým cílovým hemoglobinem zahájeno ihned po randomizaci, ve skupině s nízkým cílovým hemoglobinem jen při poklesu hemoglobinu pod 105 g/l. Zatímco ve skupině s vysokým cílovým hemoglobinem bylo epoetinem  $\beta$  léčeno 98 % pacientů, ve skupině s nízkým cílovým hemoglobinem to bylo na začátku studie 32 % a na konci studie 76 % pacientů. Primárním sledovaným parametrem byl čas do dosažení jedné z osmi kardiovaskulárních událostí (náhlé smrti, infarktu myokardu, akutního srdečního selhání, cévní mozkové příhody, transitorní ischemické ataky, anginy pectoris vyžadující hospitalizaci, komplikace ischemické choroby dolních končetin – amputace nebo nekrózy, nebo srdeční arytmie vyžadující hospitalizaci), sekundárními sledovanými parametry byly index hmotnosti levé komory, kvalita života a progres chronické renální insuficience.

Během tříletého sledování nebyla pravděpodobnost výskytu první kardiovaskulární události významně ovlivněna (přes určitý trend k vyššímu počtu událostí ve skupině s vyšším cílovým hemoglobinem), rychlost poklesu glomerulární filtrace byla rovněž v obou skupinách stejná, ale dialýza byla zahájena u většího počtu pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem (127 vs. 111 pacientů;  $p = 0,03$ ). Systolický i diastolický krevní tlak byl v obou skupinách srovnatelný. Index hmotnosti levé komory se v průběhu sledování ani v jedné skupině významně nezměnil a zůstal v obou skupinách stejný. Pacienti s vyšším cílovým hemoglobinem měli ve srovnání s pacienty s nižším cílovým hemoglobinem lepší kvalitu života dle dotazníku SF-36 (celkově i ve fyzických a mentálních parametrech). Obě skupiny se nelišily výskytem všech nežádoucích účinků, ale hypertenze (definovaná jako systolický krevní tlak > 160 mm Hg) a bolesti hlavy se vyskytovaly častěji u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem.

Sekundární analýza ukázala, že statisticky nevýznamný trend k vyšší kardiovaskulární mortalitě a morbiditě u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem byl způsoben vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod (24 vs. 8 %) u pacientů již dialyzovaných, u dosud nedialyzovaných pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem byl počet kardiovaskulárních příhod ve srovnání s pacienty s nižším cílovým hemoglobinem nižší (24 vs. 39 %).

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

*Studie CHOIR ani studie CREATE tedy neprokázaly u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí příznivý efekt na kardiovaskulární morbiditu/mortalitu ani na rychlost progresu chronické renální insuficience.*

*Dosažení vyšších koncentrací hemoglobinu může být sice bezpečné a může mít příznivý vliv na kvalitu života dialyzovaných i ještě nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Furuland et al., 2003), žádná z předchozích randomizovaných kontrolovaných studií s časným podáváním erythropoetinu nebo s vyššími cílovými hodnotami erythropoetinu ale také nepotvrdila příznivý vliv této léčby na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.*

*V kanadské studii (Levin et al., 2005) nesnížilo u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí časné podávání erythropoetinu s vyšší cílovou koncentrací hemoglobinu riziko vývoje či progresu hypertrofie levé komory srdeční. Progrese hypertrofie levé komory srdeční je zřejmě u predialyzovaných pacientů více než na stupni anémie závislá na kontrole krevního tlaku a extracelulárního volumu (McMahon et al., 2004). Dosažení vyšší cílové koncentrace hemoglobinu nesnížilo u pacientů zabývajících dialyzační léčbu riziko progresu hypertrofie či dilatace levé komory srdeční (Parfrey et al., 2005).*

*Některé menší studie (např. Gowda et al., 2004) naznačovaly možnost zpomalení progresu chronické renální insuficience u pacientů, kteří jsou časně léčeni hemoglobinem, studie CHOIR ale tato pozorování nepotvrdila, ve studii CREATE bylo dokonce u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem riziko progresu vyšší (ale kritéria pro zahájení*



dialýzy nebyla ve studii definována), a to přesto, že krevní tlak byl u pacientů s vyšším i nižším cílovým hemoglobinem srovnatelný.

Přestože byla v americké studii CHOIR vyšší cílová hodnota hemoglobinu 135 g/l, průměrná dosažená hodnota byla u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem pouze 126 g/l. Je tedy možné, že i koncentrace hemoglobinu nižší než 130 g/l mohou být u predialyzovaných pacientů spojeny s vyšším kardiovaskulárním rizikem a ve světle této studie by dle jejích autorů měla být přehodnocena současná doporučení K/DOQI pro léčbu anémie (2006), dle nichž má být cílová hodnota hemoglobinu 110–130 g/l. Autoři studie CHOIR sami navrhuji cílový hemoglobin v rozmezí 110–120 g/l, protože vyšší cílové koncentrace mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko, a přitom nezvyšují kvalitu života a jsou spojeny s vyššími náklady na léčbu.

V evropské studii CREATE nebylo u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem na rozdíl od americké studie CHOIR kardiovaskulární riziko statisticky významně zvýšeno (dle sekundární analýzy bylo dokonce u dosud nedialyzovaných pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem nižší), a to přesto, že u pacientů bylo dosaženo vyšší cílové hodnoty hemoglobinu než ve studii CHOIR (135 vs. 126 g/l). Ve studii CREATE bylo také na rozdíl od studie CHOIR pozorováno zvýšení kvality života u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem. Mezi pacienty zařazenými do obou studií ale byly výrazné rozdíly. Ve studii CHOIR bylo jen 62 % pacientů bělošského původu, ve srovnání se studií CREATE měli pacienti ve studii CHOIR třikrát vyšší roční výskyt kardiovaskulárních příhod, dostávali dvakrát vyšší dávky rekombinovaného erythropoetinu a dosažený hemoglobin ve většině s nižším cílovým hemoglobinem byl nižší. Pacienti zařazení do studie CHOIR měli tedy zřejmě vyšší kardiovaskulární riziko. Výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii CREATE byl výrazně nižší, než se očekávalo (6 vs. 15 % ročně, do studie byli zřejmě jednotlivými centry zařazováni spíše pacienti s nižším kardiovaskulárním rizikem, péče o pacienty zařazené do studie byla zřejmě nadstandardně dobrá, např. ve srovnání s běžnou predializační populací byla většina pacientů léčena inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu). Srovnání výsledků studií CHOIR a CREATE tedy potvrzuje, že normalizace hemoglobinu může být nebezpečná zejména u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Vyšší koncentrace hemoglobinu by měly teoreticky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin snížit tkáňovou hypoxii a oxidační stres (s potenciálním účinkem na progresi chronické renální insuficience), a zabránit tak rozvoji hyperkinetické cirkulace a excentrické hypertrofie levé komory srdeční. Proč tedy nesnižuje normalizace hemoglobinu ani kardiovaskulární morbiditu/mortalitu, ani nezpomaluje progresi chronické renální insuficience, ani nevede k regresi hypertrofie levé komory srdeční? V úvahu připadají hemodynamické (tkáňová vazokonstrikce, hypertenze) a reologické (vyšší viskozita krve, vyšší riziko trombózy) důvody, příčinou ale může být vyšší příjem železa spojený s léčbou rekombinantním erythropoetinem, zvyšující oxidační stres (Remuzzi, Ingelfinger, 2006). Dieta s nízkým obsahem železa může snižovat progresi chronické renální insuficience (Facchini, Saylor, 2003) a u diabetiků byla spojena s nižší koronární mortalitou (Key et al., 1999).

Na základě výsledků studií CHOIR a CREATE tedy nelze u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí normalizaci hemoglobinu doporučit a optimální cílovou hodnotu hemoglobinu pro tyto nemocné bude nutno teprve definovat, zatím lze zřejmě (alespoň pro evropskou populaci) akceptovat rozmezí 110–130 g/l doporučené K/DOQI (2006). Další informace o přínosu, event. rizicích normalizace hemoglobinu u pacientů s chronickým selháním ledvin jistě přinesou výsledky dalších velkých randomizovaných kontrolovaných studií, např. studie TREAT (Mix et al., 2005).

#### Literatura

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.  
Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003;52:1204–1209.

Furuland H, Linde T, Ahlmen J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:353–361.

K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):S11–S145.

Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70:Suppl 5:516S–524S.

Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799–811.

McMahon LP, Roger SD, Levin A, et al. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1640–1647.

Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, et al. Rationale – Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2005;149:408–413.

Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2180–2189.

Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia – payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006;355:2144–2146.

## Zkrácená indukce imunosuprese s ATG po transplantaci ledviny

Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D for the Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab for induction in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967–77.

Akutní rejekce a opožděný rozvoj funkce štěpu představují A nejčastější krátkodobé komplikace po transplantaci ledviny, které ovlivňují dlouhodobé výsledky. Ledviny odebrané od dárců se smrtí mozku přitom vykazují častěji akutní rejekce i opožděný rozvoj funkce štěpu. Indukční imunosuprese představuje možnost, jak snížit výskyt těchto komplikací. V USA má indukční léčbu téměř 70 % nemocných po transplantaci ledviny. Jako indukční preparáty se nejčastěji používají králičí antithymocytární globulin, antilymfocytární globulin a dále nedepleční monoklonální protilátky proti receptoru pro interleukin 2, basiliximab a daclizumab.

Králičí antithymocytární globulin (r-ATG) býval v minulosti podáván jako indukční preparát v denních infuzích po dobu 7–14 dní. Pokud je tato léčba zahájena intraoperačně, je spojena se signifikantním snížením výskytu akutních rejekcí a opožděného rozvoje funkce štěpu. Přitom jak dlouhodobé, tak i krátkodobé podávání mají podobné výsledky. Basiliximab je obvykle podáván ve dvou dávkách, intraoperačně a 4. pooperační den. Cílem této komentované studie bylo porovnat účinnost dvou indukčních režimů založených na krátkodobém podávání r-ATG a basiliximabu.

Šlo se o prospektivní, randomizovanou, mezinárodní studii s cílem porovnat bezpečnost a účinnost těchto dvou preparátů u nemocných s vysokým rizikem akutní rejekce nebo opožděného rozvoje funkce transplantované ledviny odebrané od dárců se smrtí mozku. R-ATG byl aplikován v dávkách 1,5 mg/kg s tím, že první dávka byla podána při operaci před reperfuzí, další dávky byly podávány denně do čtvrtého dne s tím, že celková dávka byla 7,5 mg/kg. Dávka byla snížena na polovinu, pokud se objevila trombocytopenie < 80 000/ml, anebo celkový počet neutrofilů byl < 3 000/ml. Pokud tyto počty klesly pod 50 000, resp. 1 500, byla léčba r-ATG zastavena. Basiliximab byl podáván ve standardní dávce 20 mg při transplantaci před reperfuzí a druhá dávka byla podána čtvrtý den po transplantaci.

Obě skupiny byly léčeny udržovací imunosupresí založenou na cyklosporinu A (CsA), mykofenolát mofetilu (MMF) a prednisonu. CsA byl podán tehdy, pokud byla zaznamenána produkce moči > 1,5 l/d po dva dny, anebo pokud klesla sérová koncentrace kreatininu pod 265 μmol/l po dvou dnech, anebo pokud klesl sérový kreatinin pod 50 % výchozích hodnot před transplantací. Každopádně ale byl CsA aplikován po čtvrtém pooperačním dnu, protože cílové koncentrace cyklosporinu (rozdílné podle praxe