

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

jednotlivých center) musely být dosaženy do 10. pooperačního dne. Léčba s MMF (2 × 1 000 mg) byla zahájena již před transplantací a pokračovala bezprostředně poté, co to dovolil stav nemocného. Léčba s MMF byla zastavena, pokud počet neutrofilů klesl pod 3 500/ml. Methylprednisolon byl aplikován v dávce 7 mg/kg před podáním r-ATG anebo basiliximabu a po transplantaci dostávali pacienti steroidy podle místní praxe s tím, že šestý měsíc po transplantaci byla dávka prednisonu 5 mg/den.

Nemocní, kteří měli protilátky proti CMV nebo obdrželi ledvinu od dárce s protilátkami proti CMV, byli léčeni standardní profylaxí ganciclovirem (i.v. a následně p.o.) po dobu 90 dní.

Primárním sledovaným ukazatelem studie byl první výskyt akutní rejekce nebo opožděný rozvoj funkce štěpu, ztráta štěpu či úmrtí. Opožděný rozvoj funkce štěpu byl definován jako potřeba dialýzy během prvního týdne po transplantaci. Za pomalý rozvoj funkce štěpu byly označovány případy, kdy pátý den po transplantaci byla koncentrace kreatininu > 3,0 mg/dl a dialýzy nebylo potřeba. Do studie bylo zařazeno 278 nemocných z USA a z Evropy, 141 obdrželo r-ATG a 137 basiliximab.

Po 12 měsících byl výskyt kombinace sledovaných ukazatelů v obou skupinách podobný. Ve skupině s indukci r-ATG mělo o něco méně nemocných akutní rejekce (15,6 vs. 25,5 %). Podobně se těžké rejekce vyžadující léčbu antithymocytárními globuliny vyskytly častěji ve skupině s basiliximabem (1,4 vs. 8,0%). Výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu byl v obou skupinách podobný (40,4 vs. 44,5 %), stejně jako pomalý rozvoj funkce štěpu (23,4 vs. 26,3 %). Rovněž ztráty štěpů (9,2 vs. 10,2 %) a úmrtí nemocných (4,3 vs. 4,4 %) se vyskytly v obou skupinách podobně často. Nepřekvapuje, že se trombocytopenie a leukopenie vyskytly častěji ve skupině s r-ATG ($p < 0,001$). Po 14 dnech tyto rozdíly již ale nebyly pozorovány. Infekce se častěji vyskytly ve skupině s r-ATG (85,8 vs. 75,2 %), především šlo o infekce močových cest. Výskyt CMV infekcí byl vyšší ve skupině s basiliximabem než s r-ATG. Malignity se během sledování vyskytly u pěti nemocných po léčbě r-ATG a jen v jednom případě po basiliximabu.

Autoři uzavírají, že použití r-ATG nemělo žádný vliv na riziko vzniku opožděného rozvoje funkce štěpu, ale signifikantně snížilo výskyt akutních rejekcí včetně těch závažných, vyžadujících léčbu antilymfocytárními preparáty.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V transplantologii se nestává příliš často, aby byly výsledky klinických studií publikovány ve dvou nejvýznamnějších klinických časopisech – v New England Journal of Medicine nebo v Lancetu. Tato komentovaná studie vyšla v listopadovém čísle N Engl J Med, a proto je zařazena do aktuálního čísla naší Postgraduální nefrologie v rozsáhlejší verzi, než tomu bývá obvykle.

Tato studie se zabývala zkráceným podáním indukční imunosuprese králíčím antithymocytárním globulinem (Thymoglobulin®, Genzyme). Thymoglobulin je imunosupresivum, které obsahuje cytotoxické protilátky namířené proti antigenům exprimovaným na lidských lymfocytech T. Imunosupresivní účinky tohoto preparátu se vysvětlují odstraněním lymfocytů T z cirkulace a modulací aktivace těchto buněk zahrnující také tzv. homing lymfocytů do uzlin a vlastní cytotoxické schopnosti lymfocytů T.

V minulosti bývalo zvykem podávat indukční antilymfocytární imunosupresi až po operačním výkonu v průběhu tzv. nultého nebo

dokonce až prvního dne po transplantaci. Tento přístup je ale v současnosti opouštěn a ATG se podává již před reperfuzí při operaci. Existují pro to dobré důvody. Předně se ukázalo, že ischemicko/reperfúzní (I/R) poškození transplantované ledviny je do značné míry zprostředkováno lymfocyty T a jejich působky (Savranský et al., 2006). V experimentu proto blokáda funkce lymfocytů nebo přímo jejich deplece zabránila vážnějšímu I/R inzultu projevujícím se klinicky jako opožděný rozvoj funkce štěpu (Burne-Taney et al., 2005). Výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu byl v obou ramenech komentované studie obdobný. Je tak jedno, zda je obsazen receptor pro interleukin 2 (anti-CD25), nebo zda jsou z oběhu eliminovány lymfocyty T.

Autoři pozorovali nižší výskyt akutních rejekcí ve skupině s indukci s ATG. To ale není překvapivé. Autoři si pro svou studii vybrali nemocné s rizikem vzniku akutní tubulární nekrózy – více než polovina nemocných měla studenou ischemii delší než 24 hodin, frekvence paně reaktivních protilátek (PRA) byl v obou ramenech nízký (6,3 vs. 5,7 %). Je ale známo, že sama akutní tubulární nekróza a smrt mozku dárce zvyšují riziko vzniku akutních rejekcí. Monoklonální protilátky proti receptoru pro interleukin 2 (anti-CD25 – basiliximab, daclizumab) se používají jako indukční imunosuprese u nemocných s běžným rizikem vzniku akutní rejekce, rozhodně se ale nehodí pro rizikové nemocné. Pro ně je vhodnější používat depleční preparáty, které z cirkulace odstraňují lymfocyty T přímo. Monoklonální protilátky anti-CD25 blokuji funkci lymfocytů T tím, že obsadí tento receptor, a lymfocyt tak není schopen klonální aktivace pod vlivem interleukinu 2.

V současné době je ve Spojených státech amerických trend používat indukční imunosupresi u většiny nemocných (Shapiro et al., 2005). U transplantací ledvin od žijících dárce se častěji používají monoklonální protilátky anti-CD25 a po transplantaci od zemřelých dárce zase ATG.

Týdenní nebo delší podávání ATG je problematické z jednoho důvodu. Často se totiž vyskytují nežádoucí účinky, které zabrání opětovnému podání, a často tak není podáno dostatečné množství tohoto preparátu. Zkrácené podání ATG se tak zdá být výhodné i z těchto důvodů. Je jistě otázkou, jak by studie dopadla, kdyby byli vybráni nemocní s vysokým imunologickým rizikem (s frekvencí PRA > 50 %) a ATG bylo podáváno kratší dobu.

Zajímavé je, že se cytomegalovirová nemoc vyskytla častěji ve skupině s basiliximabem, nehledě na profylaxi ganciclovirem. Vysvětlení může spočívat v tom, že právě tyto nemocní vyžadovali častěji podání ATG pro rezistentní nebo závažné akutní rejekce.

Tato studie prokázala, že zkrácené podávání je bezpečné a účinné (alespoň v rozsahu 12 měsíců) u nemocných po transplantaci kadaverózní ledviny s delším ischemickým časem. Bylo by jistě zajímavé vědět, zda by i jednorázové podání ATG na operačním sále bylo stejně účinné. Jak již bylo uvedeno, indukční imunosuprese se masivně používá v USA, v Evropě většina center používá ATG pouze v případech vyšší frekvence PRA (> 30–50 %). Jednou z možných komplikací této indukce je výskyt malignit, které představují závažný problém současné transplantologie. Je tak jistě zajímavé, jaký bude výskyt malignit v obou skupinách po delším časovém období. Každopádně je tato studie nejvýznamnější transplantologickou studií publikovanou v druhém pololetí letošního roku, tedy alespoň co se impact faktoru týče.

Literatura

- Burne-Taney MJ, Yokota-Ikeda N, Rabb H. Effects of combined T- and B-cell deficiency on murine ischemia reperfusion injury. Am J Transplant 2005;5:1186–1193.
- Savranský V, Molls RR, Burne-Taney M, et al. Role of the T-cell receptor in kidney ischemia-reperfusion injury. Kidney Int 2006;69:233–238.
- Shapiro R, Young JB, Milford EL, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993–2003. Am J Transplant 2005;5(4 Pt 2):874–886.