

Dlouhodobé nežádoucí účinky imunosuprese jsou závažné. Infekčním komplikacím se v tomto čísle *Postgraduální nefrologie* zabývá dr. Lyerová z IKEM. Těmto komplikacím spolu s kardiovaskulárními komplikacemi, nefrotoxitou a nádory, bohužel, nejde zabránit za jinou cenu, než je zvýšení rizika ztráty transplantovaných ledvin. Proto probíhá intenzivní výzkum s cílem realizovat navození tolerance nejen v experimentu, ale i v klinice. Zatím se klinický výzkum týká spíše minimalizace imunosuprese při depleční indukci (například monoklonální protilátkou Campath-1H).

Po deseti letech pokusů, jak se vyhnout nefrotoxicitě cyklosporinu nebo tacrolimu, jsme tak znovu na počátku. K dalšímu zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin za posledních deset let nedošlo, střední doba funkce štěpu zůstala stejná (9 let). Cyklosporin nebo tacrolimus jsou zcela jistě nezbytné pro adaptační období, a proto nechybí v žádném ze základních imunosupresivních schémat. A jak se zdá, ještě dlouho chybět nebudou. Mykofenolát mofetil představuje bezpečnou a účinnou kombinační léčbu a lze ho použít i spolu s kortikoidy u nemocných v delším období po transplantaci se zjevnou strukturální nefrotoxitou. Kortikoidy mají celou řadu známých nežádoucích účinků, a proto je nezbytné snižovat jejich dávky na nejmenší možné. Eliminace kortikoidů je bezpečná pouze za předpokladu indukce, protože vysazení steroidů z kombinací je spojena s riziky akcelerace chronické rejecké nebo vzniku pozdní akutní rejecké epizody. Bohužel, kdo z nemocných je rejeckí ohrožen, nelze předem odhadnout. Sirolimus je v současnosti vyhrazen pro nemocné s anamnézou malignit nebo při netoleranci kalcineurinových inhibitorů.

V krátké budoucnosti nás žádné větší překvapení nečeká. Jediným novým preparátem je tak vlastně modifikovaný tacrolimus uzpůsobený k podávání jednou denně, který se

objeví na trhu za rok. Kromě dalších generických imunosupresiv se budeme častěji setkávat s výše uvedenými i dalšími biologickými preparáty, které budou podávány buď na počátku jako indukce imunosuprese, nebo dlouhodobě jako sofistikovaná udržovací imunosuprese (například belatacept blokuje kostimulaci lymfocytů) spolu s dalšími méně toxickými preparáty.

Literatura

- Bertani T, Ferrazz P, Schieppati A, et al. Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* 1991;40:243–250.
- Grinyo JM, Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1991–1999.
- Knechtle SJ, Pirsch JD, H Fechner J Jr, et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003;3:722–730.
- Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, et al; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:809–817.
- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2): 1111–1131.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557–565.
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029–1037.
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al; RAD B201 Study Group. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521–2530.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166–176.
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234–1248.

Infekční komplikace po transplantaci ledviny: epidemiologie a rizikové faktory

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401–409.

Výsledky transplantací ledvin se v současnosti významně zlepšují. Je to částečně způsobeno snižující se mortalitou a morbiditou v souvislosti s infekcí. Před rokem 1980 prodělalo 60 % pacientů závažnou infekci v prvním roce po transplantaci s úmrtností až 50 %. I když současná úmrtnost na infekci je nižší než 5 %, je toho dosaženo náročnou léčbou. Mikrobiologické nálezy a rozsah infekčních onemocnění závisí na druhu a intenzitě imunosuprese. V posledním desetiletí se zavedením nových antirejeckých pre-

parátů, jako například protilátek proti IL-2 receptoru, mykofenolát mofetilu (MMF), tacrolimu (TCL), sirolimu (SRL), a s častějším použitím antithymocytárního globulinu (ATG), se výrazně zlepšuje krátkodobé přežívání štěpů a v prvním roce převyšuje 90 %. Ale vliv těchto nových imunosupresiv a antimikrobiálních profylaktických režimů na rozsah infekčních komplikací není dosud zcela dobře znám. Cílem této retrospektivní studie bylo zjistit epidemiologickou situaci a identifikovat rizikové faktory pro vznik jednotlivých druhů infekcí.

Autoři analyzovali výsledky 127 nemocných, kteří v letech 2001–2004 podstoupili transplantaci ledviny a v průměru byli sledováni 21 ± 10 měsíců. Všichni nemocní obdrželi indukci ATG (v dávce 1,5 mg/kg 4–7 dnů) či basiliximab (BSX, 20 mg 0. a 4. den). Všichni začali léčbu se 2 g MMF, 73 % s tacrolimem a 27 % se sirolimem. Kortikosteroidy byly podány ve čtyřech pulzech a následně v udržovací malé dávce po dobu dvou let. Od 6/2003 nemocní obdrželi pouze

pulsní léčbu bez následné léčby kortikosteroidy. Antimikrobiální profylaxe zahrnovala i.v. cefazolin po dobu 24 h, trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX) po dobu 6 měsíců a nystatin po dva měsíce po transplantaci. Profylaxe proti cytomegaloviru valganciclovirem byla založena na statusu protilátek mezi dárce (D) a příjemcem (P) (D+/P– 900 mg, D+/P+ a D–/P+ 450 mg/denně) a byla také podávána všem nemocným léčeným thymoglobulinem, vždy po tři měsíce po transplantaci.

Z celkového počtu 127 pacientů celkem 65 z nich (51 %) prodělalo ve sledovaném období infekční komplikaci. Celkem připadlo na jednoho pacienta 1,95 infekční epizody. Nejčastějším typem infekce byla infekce močových cest (IMC) ve 47 %, přičemž 13 % z nich bylo recidivujících. Nejčastějším patogenem IMC byl *Enterococcus* spp. (33 % epizod), zejména v prvním měsíci po transplantaci, dále to bylo *E. coli* v 21 %, zejména v pozdějším období (6 měsíců po transplantaci) a většina z nich (63 %) byla TMP/SMX rezistentních. Další v pořadí byly virové infekce u 21 nemocných (17 %), nejčastěji to bylo šest případů CMV antigenémie bez invaze do tkání, dále HSV (4 případy labiální, 3 genitální), méně často pak herpes zoster (3 případy), respirační syncytiální virus (RSV) a parvovirus. Autoři nezaznamenali žádný případ BK nefropatie. Celkem bylo ve sledovaném období pozorováno deset epizod pneumonií (8 %). Nejčastějším vyvolavatelem byl RSV, influenza A, *Rhizopus*, *Mycobacterium kansasii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*. Z dalších infekcí byly přítomny infekce rány (7 %), bakteriémie (6 %), infekce kůže a měkkých tkání (6 %), ta pak zejména v souvislosti s užíváním sirolimu. Plísňové infekce byly méně časté (5 pacientů/8 epizod), ale jejich průběh byl závažný, ve dvou případech fatální (diseminovaná plísňová infekce – jedenkrát *Candida albicans*, jedenkrát *Rhizopus*).

Další část studie se věnovala rizikovým faktorům vzniku infekce. Byly identifikovány čtyři nezávislé faktory pro vznik bakteriální infekce. Jediným, který souvisel s předtransplantačním stavem, byl diabetes mellitus (OR = 2,65; p = 0,03), dále žijící dárce (OR 4,4; p = 0,004), indukce ATG (3,4; p = 0,009) a léčba SRL (2,5; p = 0,047). Pro vznik virové nákazy byl významným opožděný rozvoj funkce štěpu (OR = 3,0; p = 0,034). Indukce basiliximabem byla statisticky významně spojena se vznikem plísni (p = 0,03). Plísňová infekce byla jediný nezávislý faktor zhoršeného přežívání štěpu (OR = 0,02; p = 0,002). Infekce močových cest byla častěji přítomna u pacientů s JJ stentem v močových cestách (p < 0,001). IMC recidivovaly častěji u diabetiků a u pacientů po retransplantaci. Pacienti s léčenou akutní rejekcí měli častěji infekční komplikaci (70 %) než nemocní bez rejekce (47 %; p = 0,05).

Tato studie prokázala, že nová imunosupresiva a antimikrobiální profylaktické režimy měly za následek některé změny ve spektru patogenů, zejména přítomnost *Enterococcus* spp., *E. coli* s častou TMP/SMX rezistencí. Profylaxe valganciclovirem vedla k výrazné redukci CMV infekcí. Plísňové infekce byly vzácné, ale se závažným klinickým

stavem. Častým rizikovým faktorem pro vznik infekce byl diabetes mellitus, ATG či BSX indukce, léčba akutní rejekce. Přítomnost JJ stentu v močových cestách či retransplantace byly rizikem pro vznik infekce močových cest.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ladislava Lyerová, CSc.

*Tato retrospektivní studie je soubrem zkušeností jednoho centra v USA. Je částečně ovlivněna etnickou problematikou Afroameričanů. V této studii všichni nemocní obdrželi indukci ATG či basiliximabem, a proto se incidence některých infekcí může zdát o něco vyšší než u režimů bez indukce. Ze stejných důvodů se autorům podařilo jasně prokázat tyto imunosupresivní preparáty za rizikové faktory bakteriální, respektive plísňové infekce. Taktéž vliv diabetu jako dalšího rizikového faktoru pro vznik všech typů infekce po transplantaci byl nesporný. Autoři diskutují faktor žijícího dárce pro vznik bakteriálních infekcí a neumějí si ho vysvětlit. Dle našich zkušeností a jiných autorů (Nicholson, 1991; Osman, 2005) lze toto částečně přisoudit použití JJ stentu v močových cestách, který byl všem pacientům s transplantovanou ledvinou od žijícího dárce aplikován. Tato práce prokazuje význam antimikrobiálních profylaktických režimů. Tolkoff-Rubin (1982), Maki (1992) a další autoři již v minulosti předkládali významně nižší incidenci infekcí, zejména infekcí močových cest při použití trimethoprim/sulfamethoxazolu. V posledních letech se také čím dál více ukazuje vliv antimikrobiální profylaxe a algoritmů antibiotické léčby na spektrum patogenů. I v této studii není tedy překvapením přítomnost *E. coli* ve většině případů rezistentní na trimethoprim/sulfamethoxazol.*

*A co lze shrnout na základě této práce i našich zkušeností? I přes zvyšující se používání nových imunosupresiv s potenciálním rizikem pro vznik infekcí, pozorujeme neustále se snižující celkový počet infekčních komplikací po transplantaci ledviny, zejména pak infekcí močových cest, pneumonií a CMV infekcí. Tyto výsledky jsou ale dosahovány výjimečně náročnou a nákladnou profylaxí a antibiotickou léčbou. Patří mezi ně použití krátkodobé (48 h) profylaxe cefalosporiny 2. generace, TMP/SMX jako prevence pneumocystové infekce a IMC po transplantaci, CMV profylaxe za pomoci gancicloviru, následně valgancicloviru a zejména změna režimů antibiotické léčby. Tyto nákladné změny si vyžádaly zkušenosti z předchozích let. Jako následek v minulosti nadužívaných antibiotik s negativním epidemiologickým vlivem, tzn. se schopností indukovat rezistenci patogenů (například chinolony, cefalosporiny 3. generace apod.), byl pozorován vznik rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus faecium* apod. V současnosti tak bojujeme zejména proti bakteriálním kmenům s nebezpečnými fenotypy rezistence, zejména *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektrých β -laktamáz, tzv. ESBL. Tato bakterie způsobuje infekce se závažným klinickým stavem, s nutností nákladné antibiotické léčby, ve většině případů pomocí meropenemu/imipenemu, eventuálně v kombinaci s krátkodobou léčbou aminoglykosidy. Obecně doporučujeme minimalizovat používání antibiotik s negativním epidemio-*

logickým vlivem, a naopak zvyšovat použití relativně bezpečných antibiotik, jako jsou například peniciliny či aminopeniciliny bez či s inhibitory β -laktamázy a eventuelně aminoglykosidy v krátké a kombináční léčbě.

Literatura

Maki DG, Fox BC, Kuntz J, et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation. Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole, interaction with cyclosporine. *J Lab Clin Med* 1992;119:11–24.

Nicholson ML, Veitch PS, Donnelly PK, Bell PR. Urological complications of renal transplantation: the impact of double J ureteric stents. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:316–321.

Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, et al. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology* 2005;65:867–871.

Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Rubin RH. A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1982;4:614–618.

Představuje celiakie zvýšené riziko vzniku renálních onemocnění?

Ludvigsson JF, Montgomery SM, Olén O, Ekblom A, Ludvigsson J, Fored M. Coeliac disease and risk of renal disease – a general population cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1809–1815.

Autoři článku si vzali za cíl zmapovat výskyt renálních onemocnění u nemocných trpících celiakií ve švédské populaci. Základní hypotézou bylo, že přítomnost celiakie je rizikovým faktorem pro rozvoj jakékoli nefropatie, anebo opačně řečeno, že u nemocných s celiakií bude vyšší incidence renálních chorob než ve zdravé populaci.

Celiakií trpí ve vyspělých státech západní Evropy přibližně 1 % obyvatel. Mezi nemocnými trpícími tímto onemocněním lze zaznamenat výrazně vyšší procento těch, kteří jsou nositeli HLA antigenů DR3 a DQ2. Jde o typické autoimunitní onemocnění zprostředkované především lymfocyty T, které postihuje aborální částí tenkého střeva. Velmi často se celiakie asociuje s výskytem diabetu 1. typu (DM). Je zajímavé, že dieta založená na vynechání glutenu v potravě vede u těchto nemocných nejen ke zlepšení gastrointestinálních projevů celiakie, ale i ke snížení hodnot HbA_{1c}. Ukazuje se, že nemocní s primárními glomerulonefritidami (zejména IgA nefropatií) mají aktivované a zmnožené lymfocyty T v intraepiteliální vrstvě mukózy, což způsobí zvýšenou permeabilitu střeva. Výsledkem tohoto děje pak může být usnadněný průnik řady antigenů ze střeva do cévního systému a vyvolání imunitní odpovědi organismu.

Autoři analyzovali data o nemocných ze švédského národního registru, který zahrnuje všechny regiony Švédska a byl založen v roce 1964. Celkem bylo identifikováno 15 533 pacientů trpících celiakií (zatímco nemocných sledovaných v registru, kteří neměli diagnózu celiakie, bylo 69 875), z nichž někteří byli pro krátkou dobu trvání onemocnění (či z jiných příčin) vyřazeni. Výskyt glomerulonefritid obecně (GN – akutní, chronické a nespecifikované), chronických

glomerulonefritid (CGN), selhání ledvin léčených dialýzou (D) a transplantací (KT) byl nakonec vyhodnocován u 14 336 pacientů trpících celiakií.

Výskyt jednotlivých typů glomerulonefritid ve skupině CGN nebyl blíže vyhodnocován. Ve skupině D byl ve více než 50 % příčinou selhání ledvin DM (u 20/38 nemocných), dále zde byly čtyři chronické GN, čtyři akutní selhání ledvin, tři nemocní měli selhání ledvin v souvislosti s nádorovým onemocněním či jeho léčbou. Lupusová nefritida a pyelonefritida byly příčinou selhání ledvin u dvou nemocných. Zbytek nemocných byl z hlediska základních onemocnění velmi nehomogenní. Současně byl také zjišťován výskyt DM v jednotlivých skupinách renálních onemocnění. Mezi skupinami nebyl rozdíl v zastoupení mužů a žen či ve věkovém rozvrstvení. DM byl diagnostikován u 6,6 % pacientů s celiakií a u 2,9 % ostatních.

Různými formami glomerulonefritid trpělo celkem 0,2 % nemocných s celiakií a 0,1 % ostatních, což představuje zvýšené riziko vývoje GN v dospělé populaci s celiakií v porovnání s ostatními (HR = 2,6; p = 0,011). Tato závislost se neměnila v přítomnosti či bez přítomnosti DM. Pokud se separátně hodnotila skupina nemocných s hematurií, nebyl (překvapivě) její výskyt u nemocných s celiakií v porovnání s ostatními zvýšen.

Ještě větší statistická významnost než u glomerulonefritid obecně byla odhalena u CGN. Nemocní s celiakií mají více než dvakrát větší pravděpodobnost, že se u nich během života vyvine CGN (u dospělých jedinců je HR dokonce 3,96; p = 0,005; u dětí je významnost nižší). Tato významnost se příliš nelišila ani za situace, že byla v analýze zohledněna přítomnost DM či různé socio-ekonomické podmínky.

Celiakie dále představuje pro své nositele trojnásobně větší riziko, že se u nich během života vyvine selhání ledvin s nutností léčby dialýzou (v celé skupině bylo dialýzou léčeno 0,3 % nemocných s celiakií a 0,1 % ostatních; HR pro nemocné s celiakií bylo 3,7, v porovnání s ostatními šlo o významné zvýšení p < 0,001). Tato čísla platí pro dospělou populaci, u adolescentů a dětí nejsou k dispozici. HR bylo dvakrát vyšší u ženského pohlaví.

Pokud šlo o nemocné ve skupině KT, podstoupilo transplantaci 0,1 % pacientů s celiakií a < 0,1 % ostatních (HR = 5,5; p = 0,002). Nebyly zaznamenány rozdíly mezi pohlavími. U dětských nemocných tento trend zvýšeného rizika nutnosti transplantace nebyl zaznamenán. Na rozdíl od předcházejících skupin, kde se po vyřazení nemocných s DM riziko výskytu sledovaného parametru (GN, CGN a D) neměnilo, u skupiny KT se riziko nutnosti podstoupit transplantaci po odečtení diabetiků snížilo natolik, že v porovnání s ostatními nemocnými bez celiakie bylo statisticky nesignifikantní.

Závěrem tedy autoři konstatují, že přítomnost celiakie znamená pro své nositele zvýšené riziko vzniku jakéhokoli renálního onemocnění, a především pak selhání ledvin s nutností dialyzačního léčení.