

3) demografickými daty: větší riziko relapsů u mladších nemocných, černochů a žen; 4) histologickými parametry: větší incidence relapsů u nemocných s vysokým indexem aktivity/chronicity ve vstupní renální biopsii. Pokud bychom chtěli přistoupit k vysazování terapie, pak je nutné nemocné pečlivě kontrolovat. Kromě renálních parametrů a močových nálezů je vhodná častá kontrola imunologických parametrů aktivity onemocnění, a to složek komplementu C3 a C4 a anti-dsDNA. V současné době se také jeví velmi užitečným stanovení koncentrace anti-C1q protilátek, které jsou velmi citlivým ukazatelem renální aktivity. V závěru dává autorka doporučení, že ukončení imunosupresivní terapie u nemocných bělošského původu s proliferativní formou LN je možné za předpokladu, že byli léčeni po dobu minimálně pěti let od stanovení diagnózy LN, že dosáhli současně jak klinické, tak laboratorní remise (a to včetně imunologické). Vysazování terapie musí být velmi pozvolné. Tyto předpoklady splní pravděpodobně jedna třetina z těchto nemocných. Další třetina ale i přes terapii pozvolna progreduje do chronické renální insuficience s postupnou ztrátou renální funkce.

Literatura

- Conreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Ginzler EM, Dopleit MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219–2228.
- Grootsholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1465–1469.
- Houssiau F. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2694–2704.

Další poznatky o humorálních rejekcích transplantované ledviny

Sun Q, Liu ZH, Ji S, et al. Late and early C4d-positive acute rejection: Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. *Kidney Int* 2006;70:377–383.

Rejekce zprostředkovaná protilátkami proti alloantigenu představuje významnou příčinu ztráty transplantované ledviny. Depozice složky komplementu C4d v peritubulárních kapilárách má 95% senzitivitu a specifitu pro přítomnost cirkulujících protilátek proti dárcovskému HLA, a je proto považována za významnou pomůcku při diagnostice humorální rejekce. Dokonce bylo prokázáno, že přítomnost složky komplementu C4d v biopsii štěpu časně po transplantaci ledviny více pomáhá diagnostice humorální rejekce než samotný průkaz těchto protilátek v séru. Bylo rovněž zjištěno, že osud štěpů postižených časnou akutní humorální rejekcí (do 14. dne) je lepší než v případě jejich pozdějšího výskytu.

Je známo, že pozdní akutní celulární rejekční epizody mají horší následky než ty časně. V současnosti bylo prokázáno, že až 40 % histologických preparátů u nemocných s pozdní celulární rejekcí vykazuje pozitivitu barvení proti C4d. Tato studie si kladla za cíl porovnat klinické a histopatologické nálezy u humorální rejekce v různém časovém období po transplantaci ledviny.

Autoři analyzovaly osudy 56 nemocných se steroid-rezistentními rejekcemi a současně s pozitivitou C4d barvením. Rejekci mělo velmi brzy po transplantaci (do 14. dne) 28 z těchto nemocných (VER), pět nemocných v období od 15. do 180. dne po transplantaci (ER) a 23 nemocných mělo tuto rejekci déle než 180. den po transplantaci (LR). Všechny tři skupiny se nelišily v demografických ukazatelích dárců a příjemců, nemocní s velmi časnou rejekcí měli vyšší frekvenci protilátek proti HLA. Mezi nemocnými s ER a LR bylo více těch, kteří si vysadili imunosupresi sami (nespolupráce). Zajímavé bylo, že nemocní s velmi časnou rejekcí měli i horečku. Pozdní rejekce byly zase spojeny s poklesem koncentrací albuminu a hemoglobinu.

Ve všech skupinách byla v histologických preparátech patrna přítomnost mononukleárních buněk v okolí peritubulárních kapilár s glomeruly, tubulitida byla přítomna u 42,5 % velmi časných rejekcí, kdežto u časných rejekcí po 14. dnu to bylo u 80 % nemocných (u pozdních rejekcí to bylo u 78 % nemocných). Pokud byly podávány anti-CD25 monoklonální protilátky, byl výskyt buněčného infiltrátu také významně nižší. Přítomnost fibrózy v intersticiu byla u pozdních rejekcí pochopitelně vyšší. Pozdní humorální rejekce byly také často spojeny s rejekcí II a III podle Banffské klasifikace.

Všichni nemocní dostali jako lék volby methylprednisolon 500 mg po tři následující dny a byli převedeni na tacrolimus s mykofenolátem, pokud tuto léčbu předtím již neměli. Imunoadsorpce byla provedena jen u šesti nemocných (20 % nemocných). Jednoroční přežití štěpů bylo v případě velmi časných rejekcí 96,4 %, časných rejekcí 60 % a pozdních rejekcí 52 %. Autoři uzavírají, že rejekce zprostředkované protilátkami (humorální rejekce) se liší svými projevy i následky podle doby svého vzniku, a je tedy nutné k nim přistupovat individuálně.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato práce je dalším příspěvkem do diskuse o diagnostice, charakteru a léčbě humorálních rejekcí po transplantaci ledviny. Jejich výskyt byl dříve nejasný, i když se o nich dlouho mluvilo. Problém spočíval v jejich diagnostice. Feucht byl první, kdo upozornil na možnost průkazu štěpného produktu komplementu C4d v peritubulárních kapilárách po navázání protilátek proti dárcovskému HLA (Feucht et al., 1993). Do Banffské klasifikace pak byla humorální rejekce zapracována podstatně později, v roce 2003. V principu jsou podle tohoto doplnku Banffské klasifikace (Racusen et al., 2003) rozpoznávány humorální rejekce v případě průkazu protilátek pro HLA dárce I. až III. typu (viz tab.) (není-li možno protilátky prokázat, jde podle klasifikace o podezření).

Typ humorální rejekce

I. ATN-like	C4d+, minimální zánět
II. Kapilární marginace/trombóza	C4d+
III. Arteriální	v3, C4d+

Přístup k léčbě humorálních rejekcí se zjevně liší podle toho, jsou-li diagnostikovány časné (akutní humorální rejekce) po transplantaci, kdy je léčba agresivní, či později (chronická humorální rejekce), kdy agresivní přístup již nemá cenu. V případě akutní humorální rejekce bylo dosaženo úspěchů s opakovanými plazmaferézami a podáním imunoglobulinů, zkoušeli se imunoabsorpce a dosud není jasná role rituximabu (anti CD20). V případě současného výskytu celulární rejekce je léčba posilována kortikoidy anebo anti-lymfocytárními globuliny. Výskyt těchto závažných rejekcí byl vyšší v těch centrech, která provádějí transplantace od HLA nebo ABO nekompatibilních dárců. Pozdní chronická humorální rejekce spíše odráží nedokonalou imunosupresi nebo non-compliance a asi jedinou dosud známou možností je převod nemocných na léčbu tacrolimem a mykofenolát mofetilem se steroidy.

Práce čínských autorů vzbuzuje mnoho otázek, i když vyšla v *Kidney International*. Předně přístup k léčbě jednotlivých typů rejekcí byl uniformní, plazmaferézy ani imunoglobuliny nebyly podávány a imunoabsorpce byla provedena jen u šesti z 56 nemocných. Methylprednisolon sám o sobě jistě nestačí, uvážíme-li, že v souboru byli i nemocní s rejekcí III dle Banffské klasifikace z roku 1997. Rovněž diagnostika se opírala jen o přítomnost C4d v peritubulárních kapilárách, a nikoli o cross-match. Zvláště u časných a pozdních rejekcí je pak otázkou, zda byla opravdu humorální odpověď aktivní, protože složka komplementu C4d může přetrvávat v cévách po řadu týdnů, i když se již další protilátky netvoří. Na druhou stranu, velmi časné rejekce (do 14 dní) byly zřejmě popsány správně, protože je známo, že časné po transplantaci je tato depozice přítomna vždy při aktivní humorální imunitní odpovědi. Je také zajímavé, že autoři rozdělili tyto rejekce na velmi časné a časné a že mezi nimi viděli klinické i histologické rozdíly. Osobně se domnívám, že akutní humorální rejekce se vyskytuje velmi brzy po transplantaci (do 14–21 dní) a že tzv. časná a pozdní rejekce (tedy podle autorů vzniklé od 16. dne do půl roku a po půl roce po transplantaci) představuje jen konglomerát velmi časných rejekcí vzniklých po 14. dnu, nebo ty, které probíhaly pomalu a byly bržděny do určité míry imunosupresí. Ta však nebyla dostatečně účinná, a tak pomalu vznikala i intersticiální fibróza a dysfunkce štěpu. Překvapivý je ze současného pohledu i přístup k velmi časným humorálním rejekcím. Ty se totiž léčí většinou minimálně kombinací plazmaferéz a imunoglobulinů, řada center pak k této léčbě přidává rituximab (monoklonální protilátka proti CD20 na B lymfocytech). Autoři článku ale použili methylprednisolon a jen u šesti nemocných pak imunoabsorpce. Možná byl tento přístup ovlivněn ekonomickými důvody, protože systém zdravotního pojištění v Číně má asi své limity, existuje-li. Každopádně výsledky této léčby byly výborné a srovnatelné s dražší „západní“ léčbou. Jak již ale bylo uvedeno, popis souboru a způsobu léčby je tak nedokonalý, že dost dobře nelze výsledky této jinak velmi aktuální studie generalizovat.

Literatura

Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43:1333–1348.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003 Jun;3(6):708–714.

Kombinace tacrolimu a sirolimu není pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny výhodná

Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant* 2006;6:1617–1623.

Je dobře známo, že se v poslední době zlepšily krátkodobé výsledky transplantací ledvin. V delším časovém odstupu od transplantace se dlouhodobé výsledky příliš nezměnily. Dlouhodobá funkce štěpu může být negativně ovlivněna hyperlipidemií, diabetem i hypertenzí, na jejichž vzniku se mimo jiné podílejí významnou měrou kortikosteroidy. Dalším významným faktorem ovlivňujícím negativně dlouhodobé výsledky transplantací ledvin je nefrotoxicita kalcineurinových inhibitorů, především cyklosporinu A i tacrolimu. Druhý jmenovaný však vykazuje menší nefrotoxické účinky, a možná i proto se používá ve většině center USA jako základní imunosuprese po transplantaci ledviny. Mykofenolát mofetil (MMF) a sirolimus (rapamycin) pak představují významná aditivní imunosupresiva, která umožňují podávání nižšího dávkování inhibitorů kalcineurinu. Velké studie v nedávné minulosti prokázaly, že kombinace cyklosporinu a sirolimu vede oproti kombinaci s MMF k významně kratšímu přežití štěpů. Kombinace tacrolimu a MMF je bezpečná a účinná, dlouhodobé výsledky kombinace tacrolimu a sirolimu ale není dosud prokázána.

Proto byla uskutečněna tato studie, která prospektivně porovnávala dva udržovací imunosupresivní protokoly bez kortikoidů (tacrolimus + MMF vs. tacrolimus + sirolimus). Studie byla koncipována jako pilotní, otevřená, prospektivní a randomizovaná, která se uskutečnila v jednom centru. Primárním cílem bylo přežití štěpů i nemocných po třech letech léčby touto kombinací. Sekundárními cíli byly výskyt akutních rejekcí, renální funkce ve třetím roce odhadnutá pomocí vzorce MDRD, počet pacientů, u nichž byla léčba steroidy nezbytná, a konečně výskyt nežádoucích účinků (hyperlipidémie a infekce). Imunosupresivní režim sestával z úvodního bolu steroidů, s jejichž podáváním se potom dále nepokračovalo, a nultý a druhý den po transplantaci byl nemocným podán basiliximab, monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 2. Cílové koncentrace tacrolimu byly nejdříve 8–10 během prvních tří měsíců a následně se dále snižovaly. MMF byl podáván v dávce 1 000 mg dvakrát denně a dávka byla upravována podle výskytu leukopenie. Sirolimus byl podáván od prvního pooperačního dne v dávce 3 mg jednou denně a cílové koncentrace byly 7–10 ng/ml/den. Do studie bylo nakonec zahrneno 90 nemocných, 46 ve skupině s MMF a 44 ve skupině se sirolimem. Jeden pacient ve skupině s MMF léčbu nedokončil, ve druhé skupině se sirolimem to bylo sedm nemocných.

Třileté přežití štěpů podle Kaplana a Meiera se v obou skupinách lišilo (84 % ve skupině tacrolimus + sirolimus a 98 % ve skupině s tacrolimem + MMF), ve skupině se si-