

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-

rolimem selhalo šest štěpů, ve druhé skupině to byl pouze jeden štěp. Rozdíly v přežití nemocných nebyly zaznamenány. Akutní rejekci ve skupině se sirolimem mělo 29 % nemocných, kdežto ve skupině s MMF to bylo jen u 17 % nemocných. Rovněž renální funkce odhadnutá podle vzorce MDRD byla lepší u nemocných léčených tacrolimem + MMF. Ve skupině s MMF byl zaznamenán trend k leukopenii, nemocní se sirolimem pak měli významně vyšší koncentrace cholesterolu. Léčba s MMF byla ukončena u jednoho nemocného pro leukopenii a průjemy, kdežto u nemocných se sirolimem to byla hyperlipidémie (jedenkrát) a problematické hojení operační rány (6 nemocných). Nemocní léčení sirolimem měli rovněž vyšší zastoupení v nutné konkomitanti léčbě steroidy, což odráží uvedený vyšší výskyt rejekcí.

Autoři této studie tak, podobně jako tomu bylo ve studiích s cyklosporinem, prokázali, že dlouhodobá léčba tacrolimem a sirolimem je spojena s horšími výsledky než při kombinaci s MMF, a to i při režimu bez kortikoidů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je další příspěvkem k diskusi o vhodnosti kombinace dvou makrolidových imunosupresiv, tacrolimu a sirolimu. Před více než deseti lety byla tato kombinace nepředstavitelná, především pro data ze studií in-vitro, která prokázala jejich vzájemný antagonizující účinek. Oba preparáty se váží na stejný vazebný protein (FKBP), a tak se zdálo, že jejich společné použití nebude nikdy možné. První klinické pozorování MacDonalda (2001) po transplantaci ledviny a pankreatu a zkušenosti s Edmontonským protokolem po transplantaci Langerhansových ostrůvků pak potvrdily, že tato kombinace poskytuje adekvátní a účinnou imunosupresi s malým výskytem akutních rejekcí. Proto byla následně provedena řada studií, které prokázaly, že krátkodobé výsledky této kombinace jsou i po transplantaci ledviny velmi uspokojivé (Vítka et al., 2006), i když výskyt nežádoucích účinků byl alarmující. V dlouhodobém sledování však, podobně jako v případě kombinace cyklosporinu a sirolimu, dochází u řady nemocných k projevům nefrotoxicity spolu s horší renální funkcí. Dlouhodobé studie však dosud chybějí. V této komentované studii byl použit navíc protokol s rychlým vysazením steroidů. Tento režim ale nebyl v případě skupiny léčené tacrolimem a sirolimem příliš úspěšný. Předně se opět potvrdilo, že sirolimus není vhodné podávat od prvního dne po transplantaci, protože je pro své antiproliferační účinky spojen s opožděným hojením operační rány. V tomto případě bylo šest nemocných ze studie vyřazeno, a to mohlo také ovlivnit i tříleté výsledky. Překvapivý je i vyšší výskyt rejekcí ve skupině s tacrolimem a sirolimem (bez steroidů). Dosavadní zkušenosti s touto kombinací se steroidy ukazovaly na nižší výskyt akutních rejekcí (Vítka et al., 2006). Vysvětlení tohoto faktu asi není jednoduché a lze spekulovat o nutnosti léčby s vyššími cílovými koncentracemi tacrolimu v případě, kdy nejsou použity steroidy. Tato studie ale poskytla další robustní údaje, které nás, spolu se zkušeností z dalších studií (Meier-Kriesche et al., 2005), opravňují k závěru, že dlouhodobá léčba kombinací tacrolimu a sirolimu

při běžném dávkování (i bez steroidů) není vhodná. Vzhledem k velmi dobrým výsledkům při použití standardní imunosuprese je tak testování dalších možností této kombinace velmi problematické. Jednou z možností se asi jeví velká, kontrolovaná a multicentrická studie, která by mohla potvrdit bezpečnost kombinace minimálních dávek jednoho z preparátů. Zdá se tak, že v současnosti lze tuto kombinaci použít (při běžném dávkování se steroidy) jen přechodně a s cílem kontrolovat pokračující a špatně zvladatelnou rejekci transplantované ledviny.

Literatura

- MacDonald A. Improving tolerability of immunosuppressive regimens. Transplantation 2001;72(Suppl):S105–S112.
- Vítka S, Włodarczyk Z, Kyllonen L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. Am J Transplant 2006;6:531–538.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. Am J Transplant 2005;5:2273–2280.

Kombinovaná terapie arteriální hypertenze

Neutel JM. The role of combination therapy in the management of hypertension. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1469–1473.

Velké metaanalýzy hypertenzních pacientů jasně prokazují, že vzestup systolického TK v každé věkové skupině je spojen s velmi výrazným vzestupem kardiovaskulárního nemoci (Lewington, 2002). Při každém zvýšení systolického TK o 20 mm Hg či zvýšení diastolického TK o 10 mm Hg se zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárního onemocnění. A naopak – výsledky metaanalýz studií zabývajících se léčbou systolické hypertenze prokázaly, že snížení systolického TK o každých 20 mm Hg je provázáno snížením kardiovaskulární nemoci zhruba o 40–45 % (Staessen, 2001). Z uvedených údajů vyplývá význam arteriální hypertenze pro kardiovaskulární riziko i příznivý dopad léčby hypertenze pro snížení tohoto rizika. Navzdory těmto nálezům ukazují dostupné epidemiologické údaje z celého světa, že TK < 140/90 mm Hg dosahuje méně než jedna třetina nemocných s arteriální hypertenzí. Jde o nemocné, u nichž byla stanovena diagnóza arteriální hypertenze a také zahájena její léčba, avšak z určitých důvodů byla kontrola hypertenze ponechána na neuspokojivých hodnotách.

Příčiny neuspokojivé kontroly arteriální hypertenze: V současné době je k dispozici více než 125 antihypertenzních léků, a to léků velmi účinných. Je tedy otázkou, proč zůstává kontrola hypertenze na této neuspokojivé úrovni a v čem bychom měli změnit náš přístup, aby se tento stav změnil. Jednou z možných příčin neuspokojivé kontroly arteriální hypertenze je dosud používaný princip odstupňované léčby, resp. léčby hypertenze postupnými kroky („stepped care approach“). V rámci tohoto léčebného přístupu k chronicky nemocným je doporučena léčba omezeným počtem léků v co nejnižším dávkování. Ačkoli je tento koncept v platnosti nejméně posledních 30 let, lze z dosavadních výsledků kontroly hypertenze (tj. zlepšení kontroly hypertenze za