

ropatii také určitý (bližší neurčený) podíl diabetiků s ischemickou nefropatií. Vzhledem k tomu, že se střední sérový kreatinin pohyboval v těchto studiích okolo 115 $\mu\text{mol/l}$, zhruba polovina pacientů měla pravděpodobně glomerulární filtraci $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pacienti s ischemickou nefropatií pravděpodobně profitují z léčby inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu méně než pacienti s diabetickou nefropatií. To může alespoň částečně vysvětlit, proč např. captopril snížil riziko zdvojnásobení sérového kreatininu u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 1. typu o 50 % (Lewis et al., 1993), zatímco losartan snížil riziko zdvojnásobení sérového kreatininu u diabetiků 2. typu s nefropatií jen o 25 % (Brenner et al., 2001).

Závěrem lze tedy konstatovat, že ne u všech diabetiků 2. typu musí mikro- a makroalbuminurie předcházet vývoj chronické renální insuficience. Nesmíme zapomínat, že diabetici mohou mít kromě diabetické nefropatie i jiné závažné nemoci ledvin, např. ischemickou nefropatii, které mohou progredovat do renálního selhání s jen minimálním močovým nálezem.

Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61:2165–2175.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.

Myers DI, Poole LJ, Imam K, et al. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003;41:351–359.

Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994;43:649–655.

Má smysl léčba rekombinantním erythropoetinem bezprostředně po transplantaci ledviny?

Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:367–368.

Je dobře známo, že nemocní bezprostředně po transplantaci ledviny trpí výraznou anémií. Na její etiologii se podílí krevní ztráty spojené s vlastní operací, zánětlivý stav a nedostatečná produkce erythropoetinu transplantovanou ledvinou. Výrazná anémie se může uplatnit v neadekvátní tkáňové perfuzi. Je rovněž známo, že podání erythropoetinu (EPO) v experimentu urychluje hojení akutní tubulární nekrózy, běžné u pacientů po transplantaci ledviny. Cílem komentované studie Van Biesena a spol. bylo dokázat, že EPO podávaný po první tři měsíce po transplantaci rychleji normalizuje hladinu hemoglobinu a má i příznivý vliv na rozvoj funkce transplantované ledviny.

Studie byla monocentrická, prospektivní a randomizovaná. Všichni nemocní byli léčeni indukci antithymocytárním globulinem, steroidy a azathioprinem. Cyklosporin A byl podáván, až když sérová koncentrace kreatininu klesla na polovinu výchozích hodnot. Erythropoetinem nebylo léčeno 18 nemocných, 22 nemocných bylo léčeno po tři měsíce EPO 100 U/kg ve vzestupné dávce tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot hemoglobinu 120 g/l. Autoři podávali EPO zásadně subkutánně.



Cílových hodnot hemoglobinu bylo dosaženo za 52 dní ve skupině léčené EPO a za 66 dní ve skupině, která EPO neobdržela. Tento rozdíl byl hraničně statisticky významný. Počet nemocných vyžadujících podání krevní transfuze se mezi skupinami nelišil (dva ve skupině s EPO a čtyři ve skupině bez EPO). Skupiny se nelišily v renální funkci v různých časových úsecích po transplantaci, ani v opožděné funkci štěpu odrážející akutní tubulární nekrózu. Ve sledovaném období dosáhlo 26 nemocných hodnoty sérového hemoglobinu 125 g/l a 14 nemocných této hodnoty nedosáhlo. Z těch, kteří měli Hb $> 125 \text{ g/l}$, bylo 14 léčeno EPO a osm nemocných EPO nedostávalo. V mnohorozměrové analýze bylo prokázáno, že léčba a dávka EPO, stejně jako potřeba krevních transfuzí, byly nezávislými faktory ovlivňujícími dosažení hodnot Hb 125 g/l. Průměrně bylo ve sledovaném období 112 250 U (rozmezí 57 000 až 258 000 U).

Léčba EPO po transplantaci ledviny tak sice vedla k rychlejší normalizaci hladin hemoglobinu, ale bylo toho dosaženo užitím velkých dávek EPO, takže tato léčba byla značně drahá.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Anémie u nemocných v chronickém selhání ledvin je léčena úspěšně rekombinantním erythropoetinem (EPO). Nedávno bylo prokázáno, že více než třetina nemocných po transplantaci ledviny trpí anémií (Vanrenterghem, 2004). U nemocných po transplantaci ledviny byl dosud EPO podáván v případech, kdy je již přítomna pokročilá dysfunkce štěpu a nemocní mají opět renální anémii způsobenou nedostatečnou produkcí erythropoetinu štěpem, a tato anémie je často potencionována i léčbou myelotoxicky působícími imunosupresivy. Často jsme v klinické praxi konfrontováni s názorem, že se těžká anémie u nemocných v prvním období po transplantaci ledviny má léčit pomocí EPO. Komentovaná studie tento názor značně zpochybňuje. Pro normalizaci hladin hemoglobinu krátce po transplantaci bylo zapotřebí vysokých dávek EPO, které často přesahovaly 9 000 U týdně. Průměrná spotřeba EPO u chronicky dialyzovaných nemocných je přitom výrazně nižší. Tato studie prokázala, že léčba EPO po transplantaci sice poněkud urychluje normalizaci hladin hemoglobinu, avšak náklady, které bylo nutno na tuto léčbu vynaložit, zjevně zastínily případný prospěch. Funkční transplantovaná ledvina je navíc sama schopna poměrně rychle

produkovat erythropoetin, takže nejlepším nástrojem, jak normalizovat hladinu hemoglobinu po transplantaci, je zajistit výbornou funkci štěpu. V uvedené studii byli nemocní léčeni standardní imunosupresivní trojkombinací založenou na cyklosporinu, azathioprinu a prednisonu. V současné praxi se již ale azathioprin nepoužívá a ve většině center je nahrazen mykofenolát mofetilem a v některých případech i sirolimem; jako základní imunosupresivum se stále častěji uplatňuje tacrolimus (Kaufman, 2004). Většina z těchto preparátů je přitom více myelotoxická než azathioprin, takže je sporné, zda by byla potřeba ještě vyšších dávek EPO. V některých centrech v USA se přitom již používá imunosupresivní protokol založený na kombinaci mykofenolát mofetilu a sirolimu. Inhibitory kalcineurinu (cyklosporin A nebo tacrolimus) se v tomto režimu nepoužívají vůbec. Významnou komplikací této léčby je ale anémie, kterou je třeba korigovat vysokými dávkami EPO (Flechner, 2004). I když se zatím tento režim v Evropě příliš neuplatňuje, má jistě smysl v těch případech, kdy byla transplantována ledvina od marginálního dárce, s delší studenou či dokonce s teplou ischemií. Budeme tedy brzy konfrontováni se situací, kdy bude třeba některé nemocné po transplantaci ledviny léčit vysokými dávkami EPO. Jistě nemá valný smysl podávat EPO po transplantaci těm nemocným, u nichž ještě není známa hodnota ferritinu, nebo těm, kteří jsou léčeni pro závažnou bakteriální nebo virovou infekci. Závěr, který je možno nyní učinit, je ten, že paušální léčba EPO bezprostředně po transplantaci nemá valný smysl a měla by být vyhrazena nemocným vyžadujícím imunosupresi více myelotoxickými preparáty.

Literatura

Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004;4:1776-1785.

Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, et al. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 9:38-53.

Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5:V54-58.

Protokolární biopsie po transplantaci ledviny

Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, Radermacher J, Hiss M, Kreipe H, Haller H. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: A protocol biopsy study. *Kidney Int* 2005;67:341-348.

Chronická transplantální nefropatie (chronic allograft nephropathy – CAN) představuje nejčastější příčinu ztráty funkce transplantované ledviny. Klinickým korelátem je zhoršení funkce štěpu, vysoký krevní tlak a proteinurie. Histologickým korelátem je intersticiální fibróza a tubulární atrofie, v pozdějších stadiích onemocnění jsou patrné intimální hyperplazie a glomerulopatie. Protokolární biopsie, které jsou prováděny v pravidelných, předem domluvených, intervalech představují možnost, jak studovat výskyt a rizikové faktory vzniku chronické transplantální nefropatie v daných časových úsecích. Autoři této práce prováděli v Hannoverském centru protokolární biopsie v 6., 12. a 26. týdnu po transplantaci ledviny. K biopsii používali automatické jehly o síle 18 G, které byly později změněny za silnější 16 G, protože vzorky nebyly dostatečně reprezen-

tativní. Nemocní byli o programu protokolárních biopsií informováni ještě před transplantací a před každou jednotlivou biopsií podepisovali informovaný souhlas. Biopsie byly prováděny ambulantně, po biopsii byli nemocní sledováni po čtyři hodiny a teprve když neměli žádné komplikace a sonografická kontrola neodhalila krvácení, mohli odejít domů. Histologické vzorky byly hodnoceny podle Banffské klasifikace. Celkem bylo provedeno 688 protokolárních biopsií. Všechny tři biopsie podstoupilo 190 nemocných, 70 nemocných mělo známky chronické transplantální nefropatie v poslední protokolární biopsii, kdežto 120 nemocných tyto známky nemělo. Klinické a laboratorní parametry pak byly předmětem jednorozměrové a mnohorozměrové analýzy s cílem odhalit rizika vzniku chronické transplantální nefropatie ve 26. týdnu.



Subklinické rejekce (bez zhoršení funkce štěpu) byly přítomny ve 14 % protokolárních biopsií. Výskyt akutních rejekcí ve všech biopsiích, protokolárních i indikovaných pro zhoršení funkce štěpu, byl 30 %. Akutní rejekce byly častěji přítomny v první a nejméně často v poslední protokolární biopsii. Známky chronické transplantální nefropatie byly přítomny v 5 % biopsií v 6. týdnu, v 11 % ve 12. týdnu a v 37 % ve 26. týdnu po transplantaci ledviny. Velmi zajímavý byl popis nefrokalcinózy v 18 % v poslední biopsii. Tito nemocní měli také vyšší hladiny parathormonu a většina z nich následně podstoupila parathyreoidektomii. Nález nefroangiosklerózy v protokolární biopsii dobře koreloval se stářím dárce.

Výsledky jednorozměrové analýzy ukázaly, že nemocní s chronickou transplantální nefropatií ve třetí protokolární biopsii měli horší renální funkci v době první a druhé biopsie, měli delší čas studené ischemie a častěji měli i ledvinu od kadaverózního dárce. Z mnohorozměrové analýzy pak vyplynulo, že rizikem vzniku chronické transplantální nefropatie v poslední biopsii je přítomnost CAN ve 2. biopsii, nižší GFR při 2. biopsii, nefrokalcinóza v první biopsii a přítomnost akutní rejekce ve druhé biopsii.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie Schwarzové a spol. je další studií zabývající se výskytem chronické transplantální nefropatie (CAN) v protokolárních biopsiích po transplantaci ledviny. Její význam spočívá především v popisu výskytu CAN. Z dnešního pohledu již není překvapením její vysoký výskyt brzy po transplantaci. Histologické známky CAN mělo 37 % biopsií ve 26. týdnu. V současnosti nejvíce citovaná práce Nankivella a spol. (2003) prokázala, že ve 12. měsíci po transplantaci je CAN přítomna u více než 90 % všech protokolárních biopsií. Protokolární biopsie po transplantaci ledviny se provádějí i u nás. V našem souboru se chronická transplantální nefropatie vyskytla ve 12. měsíci