

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 transplantací nefropatie (chronic allograft nephropathy – CAN) představuje nejčastější příčinu ztráty funkce transplantované ledviny. Klinickým korelátem je zhoršení funkce štěpu, vysoký krevní tlak a proteiurie. Histologickým korelátem je intersticiální fibróza a tubulární atrofie, v pozdějších stádiích 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 transplantací 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 transplantací 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 transplantací nefropatie ve 26. týdnu.



Subklinické rejeckce (bez zhoršení funkce štěpu) byly přítomny ve 14 % protokolárních biopsií. Výskyt akutních rejeckcí ve všech biopsiích, protokolárních i indikovaných pro zhoršení funkce štěpu, byl 30 %. Akutní rejeckce byly častěji přítomny v první a nejméně často v poslední protokolární biopsii. Známky chronické transplantací 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 transplantací nefropatií ve třetí protokolární biopsii měli horší renální funkci v době první a druhé biopsie, měli delší čas studené ischemie a častěji měli i ledviny od kadaverózního dárce. Z mnohorozměrové analýzy pak vyplynulo, že rizikem vzniku chronické transplantací nefropatie v poslední biopsii je přítomnost CAN ve 2. biopsii, nižší GFR při 2. biopsii, nefrokalcinóza v první biopsii a přítomnost akutní rejeckce ve druhé biopsii.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie Schwarzové a spol. je další studií zabývající se výskytem chronické transplantací 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 transplantací nefropatie vyskytla ve 12. měsíci

u 65 % nemocných (Viklický, 2003). Protože je výskyt CAN v protokolárních biopsiích vysoký a přitom většina nemocných má ještě téměř normální nebo přinejmenším stabilní funkci transplantované ledviny, je jasné, že přítomnost CAN v 6. nebo ve 12. měsíci představuje zjevné riziko pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny. Předmětem současného výskytu je tedy identifikovat rizikové faktory, které ovlivní časný vznik chronické transplantační nefropatie. Jedním z dlouhodobě známých faktorů je výskyt akutní rejeckce, což ukázala i komentovaná studie. Tyto akutní rejeckce byly léčeny. Kromě akutních rejeckcí v protokolárních biopsiích vzácnějších se ale častěji vyskytly i subklinické rejeckce. Zatím není jasné, jak k nim přistupovat. Autoři této studie léčili jen ty nemocné, u nichž se při nálezů subklinické rejeckce sérová koncentrace kreatininu zhoršila o 15 %. V některých centrech nejsou subklinické rejeckce léčeny vůbec, v některých jsou léčeny všechny. Přítomnost subklinické rejeckce nebyla v této studii potvrzena jako rizikový faktor pro vznik CAN. Výskyt subklinických rejeckcí s časem klesá a ukazuje se, že má-li je protokolární biopsie zachytit, má být provedena do půl roku po transplantaci ledviny. Mezi další rizikové faktory jejího vzniku patří delší ischemický čas (v této studii potvrzen jen v jednorozměrové analýze) a dárcovské faktory (zde kadaverózní dárcé a přítomnost nefroangiosklerózy, která byla zjevně dárcovského původu). Asi nejzajímavější byl častý výskyt nefrokalcinózy u nemocných s CAN. Tito nemocní měli vyšší hladinu parathormonu a častěji vyžadovali parathyreoidektomii (PTE) po transplantaci. Jedním z poselství této studie tak může být doporučení autorů provádět PTE u nemocných s výraznou hyperparathyreózou ještě před transplantací a nečekat na spontánní potlačení aktivity příštítných tělísek po transplantaci, protože – jak je nyní dokumentováno – tento přístup přináší možné riziko vzniku chronické transplantační nefropatie. Ostatní známé rizikové faktory nebyly v této studii potvrzeny nebo nebyly analyzovány. Tato studie tak přinesla další kamínky do mozaiky našeho poznání o výskytu a rizicích vzniku chronické transplantační nefropatie, fenoménu, který se v posledních 15 letech intenzivně studuje a který stále není dostatečně objasněn.

Literatura

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.

Viklický O, Matl I, Voska L, Böhmová R, Jarešová M, Lácha J, Lodererová A, Stříž I, Teplán V, Vítko Š. TGF- β_1 expression and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res* 2003;52:353-360.

Zpomalení progresse polycystické choroby ledvin po podání rapamycinu

Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):46-51.

Úvodem původní experimentální práce je zdůrazněna skutečnost, že polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu odpovídá v USA za 5–10% všech příčin nezvratného selhání ledvin vyžadujícího dialyzační či

transplantační léčbu a také fakt, že účinná léčba u této choroby není k dispozici.

Heterozygotní krysy Han:SPRD vykazují řadu rysů blízkých polycystické chorobě ledvin u lidí: 1) dědičnost AD typu; 2) poměrně pozvolná progresse do stadia chronického selhání ledvin s anémií, hypertenzí a urémií; 3) oboustranné postižení ledvin cystami; 4) zvýšená proliferační aktivita buněk v renálních cystách; 5) agresivnější průběh onemocnění u samců (mužských) jedinců (Cowley, 1993). Z těchto důvodů představuje krysa Han:SPRD vhodný zvířecí model lidské polycystické choroby ledvin, přestože jeho genový podklad – resp. mutace – je umístěn odlišně od obou genů polycystické choroby ledvin u lidí (tzn. genů PKD1 či PKD2). Údaje získané z pozorování u lidské formy polycystické choroby ledvin i experimentálních modelů nasvědčují tomu, že při vývoji a/nebo růstu cyst hraje klíčovou roli abnormální proliferace tubulárních epitelálních buněk (Wilson, 2004). Genetickými manipulacemi u myši lze navodit proliferaci tubulárních epitelálních buněk a vývoj cyst (Schaffner, 1993).



Protože rapamycin je účinná imunosupresivní látka s význačnými antiproliferačními vlastnostmi, cílem studie bylo zjistit, zda lze podáním rapamycinu zpomalit vývoj cyst a tím zpomalit i progresi polycystické choroby ledvin. Studie byla provedena u heterozygotních (Cy/+) a normálních, tj. kontrolních (+/+) samců krysy Han:SPRD. U heterozygotních krysy se na rozdíl od normálních vyvinuly projevy polycystické choroby ledvin do osmi týdnů (zdvojnásobení velikosti ledvin a selhání ledvin). Rapamycin byl samcům Cy/+ a +/- podáván v dávce 0,2 mg/kg/den intraperitoneálně či prostřednictvím vehikulu (ethanol) po dobu pěti týdnů. Ve věku osmi týdnů byla zvířata usmrcena a ledviny vyšetřeny. Pro posouzení hustoty objemu cyst byly hodnoceny řezy barvené hematoxylinem-eosinem. Imunohistochemický průkaz proliferujícího nukleárního antigenu (PCNA) byl uskutecněn za užití protilátek proti PCNA. V tubulech byl vyhodnocen počet PCNA-pozitivních buněk. Za necystický tubulus byl považován tubulus < 50 μ m v průměru.

Výsledky. Byl sledován účinek rapamycinu na hmotnost, poměr 2ledviny/celková hmotnost, hustotu objemu cyst a plazmatickou koncentraci dusíku urey. Krysy (+/+ i Cy/+) léčené rapamycinem měly proti skupinám krysy (+/+ i Cy/+), jimž bylo podáno vehikulum, úbytek na váze –22 %. Poměr 2ledviny/celková hmotnost byl zvolen s cílem korigovat nižší hmotnost krysy v důsledku léčby rapamycinem. Uvedený poměr byl významně nižší ve skupině cystických zvířat (Cy/+) léčených rapamycinem proti skupině cystických zvířat léčených vehikulem ($p < 0,0001$). Velikost ledvin se u cystických (Cy/+) zvířat více než zdvojnásobila, přičemž léčba rapamycinem zmenšila objem ledvin o 65 %. Denzita