

Bezpečnost ambulantních protokolárních biopsií transplantované ledviny

Swarz A, Gwinner W, Hiss M, Raermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsy. *Am J Transplant* 2005;5:1992–1996.

Protokolární biopsie po transplantaci ledviny mohou odhalit skryté patologické nálezy, a umožnit tak jejich časnou léčbu. Protokolární biopsie ale bývají často kritizovány za možná rizika a studiemi nepotvrzenou užitečnost. Skupina z Hannoveru zavedla systém tří protokolárních biopsií během prvních šesti měsíců po transplantaci ledviny. Autoři analyzovali jejich ambulantní program protokolárních biopsií.

Schwarzová et al. začala provádět protokolární biopsie v 6., 12. a 26. týdnu po transplantaci ledviny. Všechny biopsie byly prováděny ambulantně. S programem protokolárních biopsií souhlasilo a účastnilo se ho 94 % nemocných. Ambulantní biopsie nepodstupovali nemocní, u nichž nemohla být vysazena antikoagulační léčba warfarinem. Léčba kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den) nebyla přerušována. Biopsie byly prováděny pomocí automatických biopických jehel o tloušťce nejdříve 18-gauge a následně, pro vyšší výtěžnost biopsie, 16-gauge. Pro účely protokolární biopsie byly získávány dva vzorky, nemocný byl následující čtyři hodiny v klidu na lůžku. Po čtyřech hodinách bylo provedeno kontrolní ultrazvukové vyšetření s cílem vyloučit komplikace biopsie. Přetrvávající hematurie, hematom větší než 3 cm nebo bolesti byly příčinou ponechání nemocného na lůžku do druhého dne. Do studie byly zahrnuty i biopsie prováděné z diagnostických důvodů, ty byly prováděny stejně, ale byl získáván jenom jeden vzorek.

Komplikace byly u protokolárních i rutinních biopsií obdobné: větší hematurie v 3,5 %, resp. 3,4 %, perirenální hematoma byl popsán v 2,8 % a v 1,5 %. Po celkem 1 171 protokolárních biopsiích byly podány jenom čtyři krevní převody. Autoři identifikovali léčbu malou dávkou kyseliny acetylsalicylové za riziko pro vznik větší hematurie (5,8 % vs. 3 %). Vzorky získané jehlou 16-g byly daleko více reprezentativní než tenčí jehlou 18-g. Tyto jehly se ukázaly jako zcela nevhodné, protože celých 47 % biopsií obsahovalo méně než 7 glomerulů nebo neobsahovalo arterii, a proto se nedaly správně hodnotit. V případě silnější jehly bylo popsáno více perirenálních hematomů (3,8 % vs. 2 %).

Autoři uzavírají, že protokolární biopsie transplantovaných ledvin prováděné ambulantně jsou zjevně bezpečnou metodou.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Protokolární biopsie prováděné v pravidelných intervalech po transplantaci ledviny bez ohledu na úroveň funkce štěpu jsou v posledních pěti letech široce používanou metodou ve většině větších transplantacních centrech. Původně byl jejich význam především vědecko-výzkumný. Pomocí protokolárních biopsií bylo prokázáno, že výskyt klinicky nepoznatelných akutních rejekcí je poměrně vysoký v prvních třech měsících po transplantaci ledviny. Rovněž bylo prokázáno, že chronická transplantacní nefropatie je přítomna ve většině štěpů již po 12 měsících po transplantaci bez ohledu na to, jaká je úroveň funkce štěpu. Schwarzová et al. publikovala na jaře tohoto roku v *Kidney International* práci zabývající se právě odhalováním chronické transplantacní nefropatie v protokolárních biopsiích a s touto prací byli čtenáři *Postgraduální nefrologie* také seznámeni v předchozích číslech. Tato komentovaná práce publikovaná v prestižním americkém časopise je překvapivě první prospektivní prací, která sledovala bezpečnost protokolárních biopsií. Je dobře dokumentována a její význam spočívá především v tom, že biopsie byly prováděny ambulantně, a přitom s minimem komplikací. Tato práce tak může být podkladem pro změnu přístupu k biopsiím transplantovaných ledvin. Dosavadní systém úbrady zdravotní péče v naší zemi však nedává naději, že by pro nemocní bylo ekonomicky výhodné zavést ambulantní biopsie transplantovaných ledvin.*

V České republice byly protokolární biopsie používány k vědecko-výzkumným účelům od konce minulého milénia, a to v Olomouci (doc. Zadražil, dr. Krejčí) a v Praze v IKEM (doc. Matl, dr. Viklický, dr. Lácha) (Matl et al., 2004; Viklický et al., 2003; Zadražil et al., 2003). Naše zkušenosti s protokolárními biopsiemi jsou v současné době tedy více než pětileté. Nejdříve jsme tyto biopsie prováděli 12 měsíců po transplantaci s cílem objasnit výskyt chronické transplantacní nefropatie. Naše výsledky byly téměř identické s hojně citovanou prací Nankivella et al. (2003) a ukázaly, že je přítomna ve většině biopsií. Je tedy nezbytné provádět protokolární biopsie daleko dříve, a to s cílem odhalit skryté subklinické rejekce. Většina center se shoduje v tom, že kritickým obdobím, kdy končí tzv. adaptační období po transplantaci, je třetí měsíc. To je doba, kdy je navíc možno odhalit kromě subklinických rejekcí i počínající známky nefrotoxicity. Protokolární biopsie tak mají nyní i jasně klinický význam. Umožní změnu imunosupresivní strategie podle individuálních potřeb každého nemocného. Je to tedy další krok k tolik potřebné individualizaci imunosuprese s cílem minimalizovat její nežádoucí účinky.

American Journal of
Transplantation

Protokolární biopsie mohou být rovněž (a již jsou) využívány v nových prospektivních klinických studiích. Morfologie štěpu či výsledky molekulárně biologických vyšetření se totiž nyní s úspěchem používají jako nově sledované ukazatele. Je tomu tak proto, že již nelze reálně očekávat významné rozdíly v donědávna tradičních parametrech: funkci štěpu a výskytu akutních rejekcí, jejichž četnost je nyní nízká.

Literatura

Matl I, Viklický O, Voska L, Lácha J, Teplan V, Vitko S. Initial experience with protocol biopsies in transplanted kidneys. *Čas Lék Čes* 2004;143:253–256.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–2333.

Viklický O, Matl I, Voska L, Bohmova R, Jaresova M, Lacha J, Lodererova A, Striz I, Teplan V, Vitko S. TGF-beta1 expression and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res* 2003;52:353–360.

Zadrazil J, Krejci K, Al-Jabry S, Horcicka V, Jr, Tichy T, Hrabalova M, Bachleda P. Protocol biopsy and subclinical rejection in patients after kidney transplantation treated by tacrolimus (Prograf). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003;147:193–196.

Nové možnosti léčby BK nefropatie transplantované ledviny

Kuypers DR, Vandooren AK, Ierut E, Evenepoel P, Clara K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1997–2004.

Prevalence intersticiální nefritidy způsobené polyomavirem BK je po transplantaci ledviny odhadována na 1–8 % a u více než poloviny infikovaných nemocných je BK nefropatie považována za příčinu ztráty funkce štěpu. Tato nefropatie není zatím kauzálně vyléčitelná, a proto se u těchto nemocných alespoň výrazně snižuje imunosuprese. Dosud bylo publikováno několik sdělení, které popsaly částečný vliv leflonomidu, FK 778 a imunoglobulinů na průběh BK nefropatie. Cidofovir je analog nukleotidů působící virostaticky a používá se u rezistentních cytomegalovirových nemocí po orgánových transplantacích. V literatuře je zaznamenáno několik úspěšných případů vyléčení BK nefropatie malými dávkami cidofoviru. Tato retrospektivní studie popsala účinnost malých dávek cidofoviru u osmi z 21 nemocných s prokázanou BK nefropatií.

BK nefropatie byla zjištěna u 21 ze 705 nemocných, kteří v letech 1998–2004 podstoupili transplantaci led-

viny. Diagnóza byla vždy histologická, stanovená za pomoci imunohistochemických metod. Navíc byla sledována DNA BK viru v krvi a v moči pomocí kvantitativní PCR. Po průkazu BK nefropatie byla u všech nemocných výrazně redukována imunosupresivní terapie, koncentrace tacrolimu byly udržovány v rozmezí 3–7 ng/ml, dva nemocní byli převedeni z tacrolimu na cyklosporin A. Mykofenolát mofetil byl vysazen u pěti nemocných. Nemocným byla vysvětlena podstata experimentální léčby cidofovirem i její vysoká cena. Osm nemocných pak s touto léčbou souhlasilo. Ti dostali následně po dobu 4–10 týdnů každý týden 0,5–1,0 mg/kg cidofoviru. Lék byl podáván intravenózně v pomalé infuzi po výrazné hydrataci 1 000 ml fyziologického roztoku spolu s probenididem. Monitorace replikace viru v krvi a v moči byla zahájena ihned po stanovení diagnózy a byla ověřena buď po ukončení léčby, nebo po čtyřech měsících u těch nemocných, kteří nebyli léčeni.

Nikdo z nemocných léčených cidofovirem neztratil štěp během sledování (8–41 měsíců). Clearance kreatininu byla před BK nefropatií 51,8 ml/min, v době diagnózy 29,3 ml/min a 32,0 ml/min po ukončení léčby. Během léčby cidofovirem nedošlo ke zhroucení renální funkce u nikoho z nemocných. Nežádoucími účinky této léčby byla nausea u tří nemocných a erytém kůže u jednoho nemocného. Monitorace replikace viru prokázala jeho přetrvávání v moči i po ukončení léčby, po léčbě ale nebyl virus přítomen v krvi u šesti nemocných.

Nemocní, kteří nebyli léčeni cidofovirem a u nichž byla jen snížena imunosuprese, měli výsledky podstatně horší. Devět z těchto 13 nemocných ztratilo štěp během 4–40 měsíců. U šesti nemocných se replikace viru během sledování zastavila a nebyla prokazatelná, u zbylých sedmi přetrvávala.

Tato studie byla první, která prokázala, že je u nemocných s BK nefropatií možno podávat bezpečně cidofovir v dávkách odpovídajících 10–20 % normálního dávkování. Autoři měřili i koncentrace cidofoviru v krvi a zjistili velmi malé koncentrace, nižší než byly prokázány jako nejnížší účinné proti BK viru *in vitro*. Je tedy zřejmé, že plazmatické koncentrace tohoto léku nemá smysl napříště monitorovat, protože intracelulární koncentrace hrají pravděpodobně pro léčbu daleko větší význam než plazmatické. Tato retrospektivní analýza se tak může stát základnou pro uspořádání multicentrické kontrolované a randomizované studie, která by definitivně potvrdila účinnost léčby malými dávkami cidofoviru.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Se zavedením nových účinnějších imunosupresivních schémat se v poslední době objevil u pacientů po transplantaci ledviny nový problém – infekce polyomavirem (**polyomavirus hominis typ 1**), který dostal*

American Journal of
Transplantation