

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 nedávna 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, Lácha 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, Tichý 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 nevolnost 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

označení BK podle iniciál prvního pacienta. BK nefropatie je intersticiální nefritida štěpu, která významně zhoršuje jeho funkci a v naprosté většině případů (80 %) vede k jeho následné ztrátě. Vyskytuje se nejčastěji u nemocných léčených kombinací tacrolimus + mykofenolát mofetil (MMF) a častěji byla popsána u těch nemocných, kteří prodělali antirejekční terapii v časném potransplantačním období. Její incidence zřejmě pomalu stoupá, na počátku byla hlášena u 1 % a v poslední době až u 5–10 % nemocných po transplantaci ledviny. Jedná se tedy o zjevný problém. Zatím jedinou známou možností, jak nepříznivý vývoj tohoto onemocnění zpomalit či zastavit, představuje redukce imunosuprese. Jako cílové jsou u nemocných po transplantaci ledviny s BK nefropatií doporučeny údolní koncentrace tacrolimu nižší než 6 ng/ml, dávky MMF nižší než 1 g/den. Jinou možností je vysazení buď tacrolimu, nebo MMF, event. převod z tacrolimu na cyklosporin A. Žádné z těchto doporučení ale nevyhází z randomizovaných studií, nýbrž z popisů jednotlivých případů (Hirsch, 2005). Virostatická léčba cidofoviem byla rovněž dosud popsána jako úspěšná jen u několika nemocných. Výše komentovaná práce

je prvním větším souborem popisujícím zkušenosti s virostatickou léčbou u osmi nemocných, kteří souhlasili s touto nákladnou experimentální léčbou. Výsledky jsou velmi povzbudivé, to proto, že se u většiny nemocných vývoj choroby zastavil. Došlo dokonce k nepatrnému zlepšení funkce štěpu a hlavně bylo dokumentováno snížení až vymizení replikace viru. U zbylých nemocných, u nichž byla „jen“ snížena imunosuprese, replikace viru většinou přetrvávala. To může vysvětlit dosud popisované nevalné výsledky spojené s tímto přístupem. Oprávněnost užití cidofoviru mohou prokázat jediné prospektivní randomizované studie, ke kterým autoři článku sami vybízejí. Je ale jasné, že jediným správným postupem je prospektivní monitorace replikace viru u všech nemocných a včasná redukce imunosuprese ještě dlouho předtím, než dojde k projevům BK nefropatie. Vzhledem k ceně a náročnosti takového přístupu si budeme muset ještě několik let počkat.

Literatura

Hirsch HH, Brehma DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277–1286.