

Kombinovaná transplantace jater a ledviny: chrání jaterní štěp ledvinu před rejekcí?

Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Selby RR, Cho YW. Analysis of the United Network for Organ Sharing database comparing renal allografts and patient survival in combined liver-kidney transplantation with the contralateral allografts in kidney alone or kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2003;76:348-353.

Fong se spolupracovníky z University of Southern California Center for Liver Disease porovnali výsledky kombinovaných transplantací jater a ledviny (odebraných od stejného dárce) s výsledky kombinovaných transplantací pankreatu a ledviny a izolovaných transplantací ledvin. Ze dvou ledvin zemřelého dárce byla vždy jedna transplantována spolu s játry (kidney-liver transplanation, KLT, $n = 800$) a druhá buď samostatně (kidney alone transplant, KAT, $n = 628$), nebo společně s pankreatem ($n = 172$). Zjistili, že jednorochní i pětileté kumulativní přežívání nemocných i štěpů bylo ve skupině KLT významně horší ($p < 0,001$) než přežívání v obou kontrolních skupinách. Protože kumulativní křivky přežívání nemocných divergovaly již v nejčasnějším potransplantačním období, vznikla otázka, zda horší přežívání štěpů není ovlivněno zejména úmrtími nemocných s funkčními ledvinami. Proto byli z další analýzy vyloučeni nemocní, kteří zemřeli s funkčním ledvinným štěpem. Tím bylo potvrzeno, že hlavní příčinou horšího přežívání ledvinných štěpů při kombinované transplantaci ledvin a jater je vyšší mortalita příjemců v této skupině v prvních třech měsících po operačním výkonu. Incidence akutních ledvinných rejekcí byla v prvních šesti měsících po transplantaci nejnižší právě u nemocných s kombinovanou transplantací ledviny a jater (21,5 %). Protože vliv imunologických faktorů na přežívání štěpů lze nejlépe demonstrovat na imunologicky rizikových nemocných (s vysokou frekvencí anti-HLA protilátek nebo s neshodami v HLA antigenech), byla další analýza zaměřena právě na ně. Přežívání štěpů příjemců bez rejekce bylo rovněž nejvyšší u nemocných po kombinované transplantaci ledviny a jater, to znamená, že kromě akutní rejekce hrály roli i další faktory, zejména chronická nefropatie štěpu. S tím byla v souhlasu incidence chronické rejekce ledvinného štěpu, která byla ve skupině s kombinovanými transplantacemi ledvin a jater statisticky významně nižší (2 %, $p < 0,01$) než v obou kontrolních skupinách (samotná ledvina 8 %, ledvina a pankreas 6 %). Autoři svou práci uzavřeli konstatováním, že játra mají asi skutečně jakýsi ochranný vliv na přežívání ledvinného štěpu. Protože nemocní indikovaní ke kombinované transplantaci ledviny a jater jsou obvykle v neporovnatelně těžším klinickém stavu, je u nich peritransplantační mortalita podstatně vyšší. Plná využitelnost bude záviset na zlepšení intenzivní péče.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Kombinované transplantace jater a ledviny se staly akceptovanou metodou léčby nemocných s metabolickými chorobami, které postihují oba orgány (např. primární oxalóza), nemocných s renálním selháním komplikovaným virovými hepatitidami nebo nemocných s dysfunkcí obou orgánů (polycystické choroby ledvin a jater). (První kombinovanou transplantací ledviny a jater provedl zřejmě Margreiter v roce 1984; v České republice bylo doposud provedeno devět transplantací jater a ledviny, z toho pět kombinovaných KTL a další čtyři v jedné době.) Již starší experimentální práce provedené na prasatech a kryších naznačovaly, že problematika nabyla na zajímavosti zejména po publikování prvních klinických výsledků potvrzujících „ochranný“ vliv jater před rejekcí ledvinného štěpu (Rasmussen, 1995) v případech, kdy oba orgány pocházely od stejného dárce. Hypotéza získala další podporu po zprávách dokládajících, že když ledvina byla současně s játry transplantována nemocným s pozitivní křížovou zkouškou, hyperaktivní rejekce nevznikla a cross-match se záhy poté negativizovala. Později Kaztnelson a Cecka prokázali, že přežívání funkčních štěpů u příjemců se dvěma a více neshodami v HLA antigenech nebo s vysokou frekvencí protilátek proti HLA antigenům se neliší, a tato hypotéza byla zpohybněna.

Předností komentované práce je analýza větší skupiny nemocných, kteří byli sledováni delší dobu než v pracích předchozích autorů. Za její hlavní problém lze označit skutečnost, že neuvádí příčiny selhání ledvin ani jater (základní diagnózy), které významným způsobem výsledky kombinovaných transplantací ovlivňují. Nutno dodat, že hypotéza o specifickém vlivu jater na transplantovanou ledvinu byla do určité míry zpochybněna retrospektivní analýzou Collaborative Transplant Study, ve které bylo porovnáváno přežívání kombinovaných transplantací ledviny a jater ($n = 383$) a kombinovaných transplantací ledviny a srdce ($n = 105$) (Opelz, 2002). Autoři došli k závěru, že jednorochní přežívání štěpů při kombinovaných transplantacích ledviny a jater je významně horší než přežívání samostatných ledvin ($p < 0,0001$), avšak po osmi letech sledování se výsledky srovnaly (62 vs. 61,9 %). Proto se domnívají, že koncepce ochranného vlivu jater by měla být znovu prozkoumána.

Literatura

Kaztnelson S, Cecka JM. The liver neither protects the kidney from rejection nor improves kidney graft survival after combined liver and kidney transplantation from the same donor. *Transplantation* 1996; 61:1403-1405.

Opelz G, Margreiter R, Dohler B. Prolongation of long-term graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation* 2002;74:1390-1394.

Margreiter R, Kornberger R, Koller J, et al. Can liver graft from the same donor protect a kidney from rejection? *Transpl Proc* 1988;20:522.

Dávkování mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA) na základě koncentrací stanovených dvě hodiny po jeho podání (C2) u stabilních nemocných po transplantaci ledviny

Einecke G, Mai I, Fritsche L, Slowinski T, Waiser J, Neimayer H-H, Budde K. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:215-222.

V současnosti není pochyb o tom, že pro zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin je klíčová správně vedená imunosuprese kalcineurinovými inhibitory (CNI). Nejčastěji používaným imunosupresivním režimem je trojkombinace obsahující kromě CNI i mykofenolát mofetil a kortikoidy. Přestože se cyklosporin A podává již déle než 20 let, jeho optimální dávkování je stále předmětem živých diskusí. V poslední době bylo publikováno několik prací prokazujících, že dávkování založené na vyšetření koncentrace před podáním další dávky (C0) není příliš přesné, protože tyto koncentrace jenom velmi volně korelují s jeho celkovou expozicí (vyjádřenou plochou pod křivkou plazmatických koncentrací – AUC). Z četných farmakokinetických studií vyplynulo, že s AUC lépe korelují koncentrace stanovené dvě hodiny (C2) po podání mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA). Nečetné doklady o zlepšení klinických výsledků při tomto způsobu monitorování pocházejí ze souborů nemocných sledovaných v prvních měsících po transplantaci ledviny. Jen velmi málo prací se zabývá významem tohoto způsobu monitorování u nemocných v delším odstupu po chirurgickém výkonu (déle než 12 měsíců od transplantace ledviny).

G. Einecke z Berlína ve své práci analyzuje klinické výsledky u 127 nemocných, kteří byli v průměru 85 měsíců po transplantaci ledviny. Všichni byli léčeni imunosupresivní trojkombinací cyklosporin, mykofenolát mofetil a kortikoidy. Pro pochopení výsledků práce je nutno zdůraznit, že dávky ME-CsA byly určovány na základě C0 (cílové koncentrace 90–120 ng/ml, vyšetřeno specifickou monoklonální protilátkou, CEDIA, Microgenics Corp. Remont, CA). Pro účely studie byly u všech příjemců stanoveny i koncentrace cyklosporinu dvě hodiny po podání ME-CsA (C2), ale imunosuprese se neřídila získanými hodnotami. Dosažené klinické výsledky byly velmi dobré. V průběhu 14měsíčního sledování byly zaznamenány pouze dvě epizody akutní rejekce a jenom tři štěpy selhaly z důvo-

du chronické nefropatie (chronickou rejekcí). Přežívání štěpů činilo ve sledovaném období 97,5 %. Žádný nemocný nezemřel, takže přežívání nemocných bylo 100 % (nešlo o jednorocní přežívání štěpů). Průměrné hodnoty kreatininu v séru jen mírně stouply (ze 149 na 167 $\mu\text{mol/l}$). U 21 nemocných (17 %) byly zjištěny známky nefrotoxicity, které byly u devíti příjemců potvrzeny biopticky. Porovnání průměrných koncentrací C0 a C2 mezi nemocnými s biopticky potvrzenou rejekcí nebo suspektní nefrotoxicitou a infekcí nepřineslo žádný statisticky významný rozdíl, protože četnost uvedených klinických příhod byla relativně nízká. Průměrné koncentrace C0 činily 105 ± 34 ng/ml. Průměrné C2 koncentrace dosahovaly 564 ± 186 ng/ml (104 až 1 106 ng/ml). I když naměřené C2 byly nižší než cílové koncentrace doporučené pro příslušné časové potransplantační období (Levy, 2001), u nemocných nebyly zaznamenány významné klinické obtíže. Průměrné dávky cyklosporinu činily $2,5 \pm 0,8$ mg/kg/den. Při hodnocení intra-individuální variability absorpce ME-CsA (poměr C2 a příslušné dávky ME-CsA, poměrem C0/C2) u podskupiny 30 nemocných byly (vždy na podkladě měření v deseti časových bodech) vypočteny plochy pod křivkami plazmatických koncentrací CsA a současně i korelace mezi AUC a koncentracemi v jednotlivých časových bodech. Vrcholové koncentrace dosahovaly 769 ± 197 ng/ml a bylo jich dosaženo v průměru za 1,2 hodiny po podání ME-CsA. Průměrná plocha pod křivkou plazmatických koncentrací CsA činila $3\,405 \pm 537$ ng/h/ml. Významné korelace byly prokázány nejen mezi AUC a C2, ale i mezi AUC a C0, resp. C3. Minimální koncentrace C0 nejlépe korelovaly s úplnou křivkou AUC ($r = 0,41$), kdežto hladiny C2 nejlépe korelovaly se zkrácenou křivkou AUC₀₋₄, která je odrazem absorpční fáze.

Autoři v závěru konstatují, že u nemocných s delším odstupem od transplantace (déle než 3 měsíce) jsou C0 koncentrace 100 ng/ml a C2 koncentrace v rozmezí 500 až 600 ng/ml velmi dobře tolerované a zajišťují bezpečnou profylaxi akutních rejekčních epizod. Koncentrace C2 mohou být navíc dobrým vodítkem pro odhalení nadměrné expozice CsA, která obvykle ústí v nefrotoxické poškození štěpu, a mohou tak přispět ke zlepšení dlouhodobého přežívání štěpů. Dolní bezpečnou hranici C2 koncentrací autoři stanovit nemohli, protože ze snížených průměrných hodnot C2 nebylo možno identifikovat nemocné se zvýšeným rizikem rejekcí.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítka, CSc.

Optimální využití imunosupresivních vlastností cyklosporinu A je značně limitováno jeho značně úzkým terapeutickým „oknem“; proto se jeho dávkování řídí koncentracemi v plné krvi. Původně bylo monitorování ME-CsA založeno na vyšetření minimálních kon-