

Odlišují se nemocní po transplantaci ledviny od CKD klasifikace?

Udayaraj UP, Casula A, Ansell D, Dudley CRK, Ravanan R. Chronic kidney disease in kidney transplant recipients – it is different from chronic native kidney disease? *Transplantation* 2010;90:765–770.

Na rozdíl od transplantace ledviny nejdou počátky chronických onemocnění vlastních ledvin ve většině případů stanovit. Proto může transplantace ledviny představovat model progresu chronických nefropatií. KDOQI předpokládají, že všichni nemocní po transplantaci ledviny jsou ve vysokém riziku progresu dysfunkce štěpu, ale důkazy pro toto tvrzení nejsou. Je známo, že dva nemocní se zcela odlišnou vstupní glomerulární filtrací (GF) dospějí do stadia selhání štěpu. Cílem této komentované práce bylo posoudit, zda je rychlost progresivního zhoršování eGF po transplantaci spojena s mortalitou, podobně jako je tomu při progresi CKD nativních ledvin.

Studie využila registrovaná data u nemocných po transplantaci ledviny z Anglie a Walesu z let 2000–2004. Primárním cílem studie bylo vyšetřit dlouhodobé změny ve funkci štěpu, a proto byli do studie zařazeni nemocní, kteří měli štěp funkční alespoň 12 měsíců. Glomerulární filtrace byla odhadnuta pomocí vzorce MDRD a jako výchozí hodnota byl použit průměr ze dvou měření nejbližší prvnímu roku po transplantaci ledviny. Protože vzorec MDRD nepřesně odhaduje eGF pro hodnoty > 60 ml/min, byly použity údaje pouze od pacientů s eGF 10–59 ml/min. Pokles eGF o 1 ml/min za rok byl považován za fyziologický, spojený

se stárnutím, a proto byli tito nemocní posuzováni jako stabilní. Mnohorozměrná lineární regrese byla provedena s cílem odhalit dárcovské a příjemcovské faktory spojené se změnou eGF. Dále byly pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a Coxovy logistické regrese vyšetřeny vztahy mezi změnami eGF (< 1 , 1 , > 1 ml/min/rok) a přežitím nemocných.

Z 5 340 registrovaných pacientů bylo nakonec podle výše uvedených parametrů do studie zařazeno 2 927 nemocných. Vyřazení nemocní s eGF > 60 ml/min byli většinou mladší, měli mladšího dárce ledviny a byli muži. Ze zařazených nemocných selhal štěp v průběhu sledování u 164 nemocných a 109 nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Medián sledování byl 3,1 roku. Během sledování mělo 54,3 % nemocných stabilní nebo zlepšující se funkci štěpu. Největší pokles funkce štěpu byl zaznamenán u mladších nemocných, diabetiků a u těch nemocných, kteří byli delší dobu na dialýze. Je zajímavé, že eGF v prvním roce nepredikovalo následné zhoršení funkce štěpu. Na druhou stranu vyšší věk dárce, HLA neshoda a transplantace ledviny od mužských dárců ženám byly spojeny s rychlejším poklesem funkce štěpu. Ledviny od žijících dárců měli vyšší eGF v prvním roce, nebyl však pozorován žádný rozdíl v poklesu funkce štěpu v porovnání od kadaverózních dárců. V mnohorozměrové Coxově regresní analýze bylo zjištěno, že ve skupině nemocných s poklesem eGF > 1 ml/min/rok byla zvýšená mortalita. V případě, kdy ale bylo přežití cenzorováno na ztrátu štěpu, nebyly rozdíly významné.

Tato studie ukázala, že většina nemocných má stabilní nebo dokonce zlepšující se renální funkci po prvním roce po transplantaci ledviny. Autoři ale identifikovali podskupinu nemocných se specifickými dárcovskými a příjemcovskými faktory, kteří jsou ve vyšším riziku rychlejšího poklesu funkce štěpu. Na druhou stranu ale nepotvrdili riziko úmrtí spojené s poklesem funkce štěpu. Prognózu nemocných po transplantaci ledviny proto nelze jednoduše odvozovat z funkčních parametrů jako u progresivního poškození vlastních ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny představuje v současnosti nejlepší metodu léčby náhrady funkce ledvin a je spojena s delším přežitím nemocných. Přesto tato léčba nepředstavuje metodu, která zcela vyřeší všechny metabolické konsekvence chronické renální insuficience a selhání. Hlavními důvody, proč po transplantaci ledviny nedochází k úplnému uzdravení, je nutnost podávání dlouhodobé imunosupresivní terapie spojené s celou řadou nežádoucích účinků. Po transplantaci ledviny rovněž dochází u řady nemocných k neúplné restituci renální funkce. Důvodem jsou transplantace od marginálních dárců, kteří často umírají na cerebrovaskulární příhody a mohou mít subklinické cévní léze nehlédě na eGF > 60 ml/min před odběrem. Tyto štěpy jsou pak náchylnější k poškození následkem ischemie/reperfuze, rejeckce či toxicity inhibitorů kalcineurinu. Důsledkem snížené funkce štěpu je pak anémie, hypertenze a kostní nemoc, které mohou po jinak technicky úspěšné operaci dlouhodobě přetrvávat.

Uvážíme-li, že více než polovina všech transplantací ledviny provedených v ČR je od dárců tzv. marginálních (lépe dárců s rozšířenými kritérii: věk > 60 let nebo úmrtí na cerebrovaskulární příhodu nebo dárce s hypertenzí či s diabetem), je jasné, že mnoho jinak úspěšně transplantovaných nemocných má určitý stupeň renální dysfunkce. Je tedy oprávněnou otázkou, zda může transplantace ledviny představovat určitý zvláštní model chronic-

kých onemocnění ledvin. I autoři doporučení pro léčbu nemocných po transplantaci ledviny zvolili pro nemocné po transplantaci ledviny jiné označení stadií progresy – CKD-T, které má vyjadřovat určité odlišnosti od progresy renálních onemocnění vlastních ledvin (Levey et al., 2005).

Práce Kukly a spol. (2008) porovnávala stadia progresy u nemocných s CKD ($n = 600$) a s CKD-T ($n = 430$) během desetiletého sledování. Autoři zjistili, že většina nemocných byla ve stadiu 3. Nemocní s CKD měli vyšší riziko, že jejich onemocnění bude progredovat na rozdíl od nemocných s CKD-T. Progrese renální dysfunkce u nemocných po transplantaci ledviny byla pomalejší, ale jejich přežití bylo významně horší v porovnání s nemocnými s CKD. Frekvence úmrtí se nelišila mezi stupni 2 a 3 CKD-T. To předpokládá malou prediktivní hodnotu eGF (GF odhadnuté na základě vzorce MDRD) v kohortě pacientů po transplantaci ledviny.

Komentovaná práce Udayaraje a spol. je tak další prací, která se snaží analyzovat pokles funkce štěpu z pohledu chronických onemocnění ledvin. Autoři podobně jako v předchozí práci zjistili, že nemocným po transplantaci ledviny renální funkce neubývá, je-li transplantace provedena od mladšího dárce. Z pohledu klasické Brennerovy hyperfiltrační teorie (Brenner et al., 1982) lze tedy usuzovat, že při transplantaci ledviny od ideálního mladšího dárce s dostatečným množstvím nefronů a při použití moderní účinné imunosuprese nedojde ke snížení množství masy nefronů pod kritickou mez, a proto nedochází k progresi onemocnění. Podobně je tomu u dárců ledvin, kdy během let nedochází k progresi renální dysfunkce. Recentně publikovaná studie Barriho a spol. (2010) prokázala, že CKD stadia 3 hodnocené pomocí eGF se vyskytuje u 38 % dárců během prvních tří měsíců, kdežto při vyšetření přesné iGF (inulinová clearance, iGF) je to 27 % nemocných. Prevalence stadia 3 CKD byla vyšší u starších dárců. U starších nemocných po jednostranné nefrektomii tak nelze GF odhadovat pomocí vzorce MDRD, nýbrž pomocí přesného výpočtu.

Ukazuje se tak, že prognóza nemocných po jednostranné nefrektomii nebo úspěšné transplantaci ideální ledviny ve stadiu 3 CKD-T je jiná než u pacientů s chronickými nefropatiemi ve stadiu 3 CKD. Navíc běžně používaný odhad eGF pomocí vzorce MDRD nemusí být u těchto nemocných užitečný k odhadu prognózy nemocných.

Literatura

Barri YM, Parker T 3rd, Daoud Y, Glasscock RJ. Definition of chronic kidney disease after uninephrectomy in living donors: what are the implications? *Transplantation* 2010;90:575–580.

Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.

Kukla A, Adulla M, Pascual J, et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:693–700.

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.