

## Transplantace ledviny u pacientů s ANCA vaskulitidou

Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation* 2011;91:1370–1375.

Většina rychle progredujících pauciimunitních glomerulonefritid se srpky je spojena s přítomností cirkulujících protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA). Existují dva hlavní podtypy ANCA asociovaných vaskulitid (AAV): Wegenerova granulomatóza, v současnosti nazývaná granulomatóza s polyangiitidou, a dále mikroskopická polyangiitida. Nezvratné selhání funkce ledvin se vyvine u 20–40 % nemocných s touto diagnózou. Transplantace ledviny oproti dialýze představuje metodu léčby s lepší kvalitou života a delším přežitím. Relapsy ANCA vaskulitidy po transplantaci ledviny bývají také méně časté ve srovnání s dialýzou. Desetileté přežití nemocných s Wegenerovou granulomatózou činí 65 %. Není jasné, zda výskyt relapsů, který je po transplantaci častý, negativně ovlivňuje přežití štěpů i pacientů v porovnání s jinými nemocnými. Většina informací ale pochází od nemocných léčených cyklosporinem A, kdežto údaje od nemocných léčených moderní imunosupresí jsou vzácné. V malých retrospektivních studiích z jednotlivých center se ukazuje, že relapsy se vyskytují v rozpětí 4,7–8,6 %. Desetileté přežití štěpů bylo 70%. Přítomnost ANCA protilátek nesouvisela s potransplantačním průběhem a nejsilnějším prediktorem smrti byla transplantace do jednoho roku od navození remise vaskulitidy. Cílem této multicentrické studie bylo ověřit původní pozorování v době používání moderní imunosuprese a rovněž ověřit význam některých klinických parametrů vaskulitidy, jako například dobu trvání remise k výsledkům transplantace.

Studie se týkala 85 nemocných po transplantaci ledviny, kteří měli AAV jako základní nefrologické onemocnění: 42 mělo Wegenerovu granulomatózu a 43 nemocných mělo mikroskopickou polyangiitidu. Ledvinu od žijícího dárce dostalo 69 nemocných, 24 bylo transplantováno preemptivně. Medián doby strávené na dialýze byl 17,5 měsíce. Remisi AAV delší než 12 měsíců mělo 57 nemocných z celkového počtu 85. Pozitivní ANCA protilátky mělo v době transplantace 29 z 85 nemocných. Indukční imunoterasie, většinou s ATG, bylo léčeno 58 nemocných, 75 % nemocných bylo léčeno udržovací imunoterasí s tacrolimem, MMF a steroidy, čtyři nemocní nebyli léčeni steroidy.

Nemocní byli sledováni po 64 měsících (medián, rozsah 3–165 měsíců): šest nemocných mělo polyomavirovou nefropatii, 13 nemocných mělo akutní rejekce. Na konci sledování byl medián sérové koncentrace kreatininu 123,8  $\mu\text{mol/l}$  (1,4 mg/dl) a nebyl rozdíl v renální funkci mezi oběma typy AAV. Sedm nemocných ztratilo štěp během sledování (jednou pro karcinom ve štěpu, třikrát pro nespolečnost, třikrát pro chronickou nefropatii ve štěpu). Jedenáct nemocných zemřelo v rozmezí od 25 do 152 měsíců po transplantaci ledviny, osm nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Příčinami smrti nemocných byly tumory (3 $\times$ ), sepse (1 $\times$ ), amyloidóza (1 $\times$ ), krvácení do CNS (2 $\times$ ), náhlá smrt (4 $\times$ ). V této kohortě nemocných bylo celkové přežití štěpů po pěti letech 97,9 % a přežití štěpů cenzurovaných na úmrtí nemocných 93,4 %. U sedmi nemocných byl zaznamenán relaps AAV, pětkrát u nemocných s Wegenerovou granulomatózou a dvakrát s mikroskopickou polyangiitidou. Všechny relapsy byly doprovázeny přítomností ANCA protilátek. Nekrotizující glomerulonefritidu měli dva nemocní během tří měsíců po transplantaci. U jednoho byly aplikovány s úspěchem tři pulsy cyklofosfamidu a u druhého změna imunoterasie

z azathioprinu na MMF. Jeden nemocný měl dvakrát pulmorenální syndrom, jeho druhý relaps byl spojen s non-compliance k terapii a vyústil ve ztrátu štěpu. U dalšího nemocného se vyvinula plicní hemoragie následovaná pneumonií a sepsí, které následně podlehl. Relapsy se dále manifestovaly jako postižení kloubů (1×), horních dýchacích cest (1×) a také jako kombinace postižení kůže, kloubů a horních dýchacích cest (1×). Čtyři nemocní ze sedmi, kteří měli relaps AAV, měli v době transplantace pozitivitu ANCA protilátek. Druh ANCA protilátek (p, c ANCA) nehrál v relapsu žádnou cenu. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu relapsů po transplantaci mezi nemocnými, kteří podstoupili transplantaci do 12 měsíců od navození remise, nebo čekali na transplantaci déle. Výskyt relapsů se ve třech zúčastněných centrech nelišil. Rovněž nebyl pozorován žádný rozdíl v použité imunosupresi. Je ale třeba se zmínit o velmi malém počtu nemocných s relapsem onemocnění, který brání dosažení statistické významnosti.

Tato studie prokázala, že při současné imunosupresi je riziko relapsů AAV po transplantaci ledviny nízké. Transplantaci ledviny lze proto doporučit všem nemocným se selháním ledvin pro AAV, kteří jsou v době transplantace v klinické remisi, bez ohledu na to, zda ANCA protilátky jsou u nich přítomny či nikoli.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*Mikroskopická polyangiitida a granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) představují ANCA asociované vaskulitidy s podobným průběhem a manifestací symptomů, u nichž je indikována stejná léčba. Zatímco k dosažení remise je nutná pulsní léčba cyklofosfamidem a sestupné dávky steroidů, k udržení remise je nutná dlouhodobá léčba imunosupresiv, azathioprinem nebo methotrexatem. U významné části nemocných s AAV s postižením ledvin se nakonec vyvine nezvratné selhání ledvin. Relapsy onemocnění se vyskytují v polovině případů a často také u nemocných již léčených dialyzační léčbou. Tento fakt může vysvětlovat obavy nefrologů zařazovat tyto nemocné k transplantaci ledviny.*

Výše komentovaná studie prokázala, že výskyt recidivy AAV po transplantaci ledviny je velmi nízký (8 %) a opravňuje indikaci zařazení do čekací listiny k transplantaci ledviny u všech nemocných s AAV, kteří jsou v remisi onemocnění a jsou pochopitelně schopni podstoupit operační výkon. Otázkou bylo, jak dlouho má remise onemocnění trvat, aby bylo provedení transplantace bezpečné. Například v případě anti-GBM rychle progredující glomerulonefritidy je doporučená doba čekání před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny šest měsíců po navození remise onemocnění s absencí anti-GBM protilátek. V případě AAV je situace složitější, protože většina nemocných má přítomny ANCA protilátky bez ohledu na absenci klinických příznaků onemocnění při klinické remisi onemocnění. V případě komentované studie podstoupili transplantaci ledviny i nemocní, kteří měli přítomny ANCA protilátky, nebo ti, kteří byli v remisi onemocnění kratší dobu. Přesto u těchto nemocných nebyly pozorovány rozdíly v přežití štěpu nebo nemocných při porovnání s nemocnými s delší předtransplantační remisí AAV anebo absencí ANCA protilátek. Je třeba si uvědomit, že většina nemocných podstoupila transplantaci od žijícího dárce a operaci šlo dobře naplánovat. Za zmínku stojí také vyšší výskyt závažných infekčních komplikací. Ten nepochybně souvisí s vyšší kumulativní dávkou podané imunosuprese.

Udržovací imunosuprese u nemocných většinou sestávala z tacrolimu a mykofenolát mofetilu s kortikoidy. Autoři tuto imunosupresi považují za moderní a předpokládají, že tato kombinace

*je odpovědná za nízký výskyt rekurencí po transplantaci. V této komentované multicentrické studii autoři navazují na předchozí monocentrické pozorování (Hiemstra et al., 2010) s podobnými výsledky. Nedávno publikovaná studie prokázala, že k udržení remise je výhodnější azathioprin v porovnání s mykofenolát mofetilem. Obě léčby byly spojeny se stejným výskytem nežádoucích účinků (Gera et al., 2007). Zdá se tak, že onou přidanou hodnotou, odpovědnou za velmi nízký výskyt relapsů po transplantaci, je ve skutečnosti tacrolimus a nikoli mykofenolát mofetil, uvážíme-li, že výskyt relapsů při azathioprinu během pěti let je popisován u každého druhého nemocného. Tacrolimus ale nikdy nebyl zkoušen jako lék užitý k udržení remise AAV.*

*Závěrem lze konstatovat, že nemocní s AAV by po dosažení remise onemocnění měli být rychle zařazeni do čekací listiny (při předpokládané době čekání 1,5 roku), anebo by měli podstoupit transplantaci ledviny od žijícího dárce, jsou-li v remisi déle než šest měsíců. V případě relapsu onemocnění je nutné transplantaci odložit, nebo nemocného dočasně z čekací listiny vyřadit. Důvodem je vysoká míra imunosuprese při léčbě relapsu AAV, která by po transplantaci mohla být odpovědná za závažné infekční komplikace.*

## Literatura

Gera M, Griffin MD, Specks U, et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007;71:1296–1301.

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–2388.