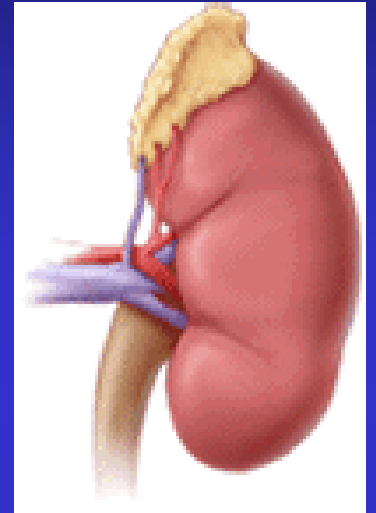


Chronické selhání ledvin (klinické aspekty)



Pediatrická klinika FN Motol a UK 2. LF Praha

© J.Janda

Chronické selhání ledvin

(Nomenklatura)

- **Chronická renální insuficience (nedostatečnost) = chronic renal insufficiency**
- **Chronické selhání ledvin = chronic renal failure**

Stadia chronické poruchy funkce ledvin dle doporučené nomenklatury PSDN při ČPS - 80.-90. léta

- **Hyperazotémie ($P_{kr} \Rightarrow P_{kr-max} > 6$ měs.**
- **$P_{kr-max} = V_{cm} \times 0.61$)**
- **Chronická renální insuficience (chronic renal insufficiency = CRI) = $P_{kr} > 176 \text{ umol/l} > 6$ měs**
- **Chronické selhání ledvin (chronic renal failure = CRF)= konečné stadium onemocnění ledvin= End Stage Renal Disease = ESRD), renal death-pacient vyžaduje náhradu funkce ledvin (Renal Replacement Therapy = RRT), jinak umírá**

Stadia chronického onemocnění ledvin

nová doporučení K-DOQI grading

Stadium	GFR (≥ 3 měsíce)	
	(ml/min/1,73m ²)	(ml/s/1,73m ²)
I. Poškození ledvin s norm. nebo \uparrow GFR	≥ 90	1,5
II. Poškození ledvin s mírně \downarrow GFR	60 – 89	1,0 – 1,49
III. Středně \downarrow GFR	30 – 59	0,5 - 0,99
IV. Těžké \downarrow GFR	15 – 29	0,25 – 0,49
V. Selhání ledvin	<15 dial	0,24

Stadia chronického onemocnění ledvin

Stupeň	Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Akce
I.	Poškození ledvin s norm. nebo ↑ GFR	≥ 90	diagnóza, léčba, zpomal. progresse
II.	Poškození ledvin s mírně nižší GFR	60 – 89	odhad rychlosti progresse
III.	Středně ↓ GFR	30 – 59	léčba komplikací
IV.	Těžké ↓ GFR	15 – 29	příprava na RRT
V.	Selhání ledvin	<15 dial	RRT



Důležitost problému v klinické medicíně dospělých a dětí

**Ve vyspělých zemích se dnes běžně léčí pacienti s
chronickým selháním ledvin v programu náhrady
jejich funkce= RRT)**

**Příklad: v ČR je dialyzováno více než 7000 pacientů,
to stojí cca okolo 6 miliard Kč/rok !!**

**U nás stojí 1 hemodialýza dítěte 3-4 tisíce, v Bristolu
(UK) v přepočtu cca 30 tisíc!!**

Ročně u nás ale jen cca 300-400 Tx- ledvin

**Zpomalení progrese CRI a oddálení dialýzy mimo
jiné představuje velkou finanční úsporu**

ESRD epidemiologie a léčba

population EU (370.3 mil) USA (272.7 mil)

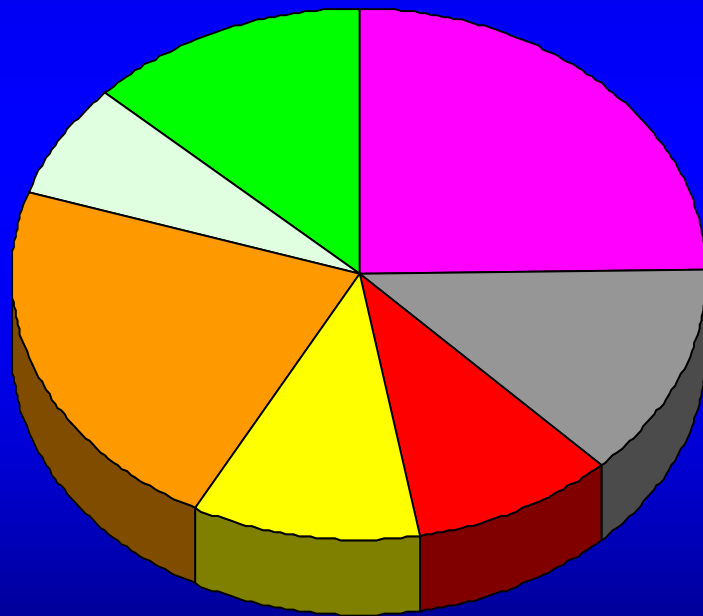
- **RRT** 244 508, 655/PMP 305 303, 1120/PMP
- **HD** 140 812 (57,6%) 190 814 (62,5%)
- **PD** 20 390 (8,3%) 30 225 (9,9%)
- **TX** 83 305 (fce 34,1%) 84 264 (fce 27,6%)
- **TX akt** 11 333/rok- 30,4/PMP 12 238/rok-
44,9/PMP
- **Zemřelí** 25 830, 69 PMP 55 658, 204 PMP

»

»

Nephrol Dial Transplant (2000) 15 Suppl 7

ESRD u dětí v ČR



- 24,7% congenital uropathy
- 12,9% renal hypo- dysplasia
- 9,4% nephronophtisis
- 10,6% cystic kidney diseases
- 22,0% chronic GN
- 7,1% HUS
- 12,9% others

Funkce ledvin a její poruchy

Typická je progrese chronické renální insuficience

Co by lékaři v primární péči, resp. v odborné ambulanci

1. měli vědět

2. měli udělat a s kým se radit

když zjistí chronickou poruchu funkce ledvin, tedy zvýšenou hladinu urey nebo lépe P_{kr} a potvrdí se snížení GFR?

Myslet na možné symptomy poruchy funkce ledvin

- **Závisí samozřejmě na stupni poruchy, ale často při již významném omezení GFR pacient jeví poměrně malé příznaky- dle věku, často nespecifické: nechutenství, únavnost, spavost, bledost, bolesti hlavy, břicha, menší tělesná aktivita, u dětí neprospívání zhoršení prospěchu ve škole, pokles sportovních aktivit**
- **Často si toho všimne nejdříve nejbližší okolí, ale až někdo, kdo pacienta delší dobu neviděl.**

Symptomy chronické poruchy funkce u dětí

- **Chronická renální insuficience je klasickou situací, kdy u dětí s GFR pod 60 ml/min. je často prvním příznakem porucha růstu!**
- **Přiměřený růst s normálním „trackingem“ v percentil. grafech patří k základnímu sledování zdraví dítěte.**

Patofyziologie funkční poruchy a dopad na klinické projevy

- Je třeba vědět, že základní poruchou, která vždy při CRI progreduje, je pokles GFR. Konzervativní léčba se snaží progresi funkční poruchy zpomalit
- 1. Porucha iontového a vodního hospodářství
- 2. Kostní nemoc - hormony a ledviny (D-vitamin, erythropoetin, renin)

Patofyziologie funkční poruchy a dopad na klinické projevy

- **3. Acidobazická regulace- acidóza**
- **4. Hyperlipidémie**
- **5. Hypertenze**
- **6. Porucha výživy**
- **7. Porucha růstu u dětí**
- **8. Proteinurie a její vliv na progresi CRI**

Porucha iontového a vodního hospodářství

- **Bilance tekutin a solí, hlavně natria, kalia a fosforu**
- **Snížení GFR se kompenzuje zvýšením exkrečních frakcí iontů (EF).**
- **výpočet EF_{Na⁺, K⁺, P⁺}: např. exkreční frakce sodíku=**

- $$EF_{Na^+} = \frac{U_{Na} \times P_{kr}}{P_{na} \times U_{kr}}$$

Porucha iontového a vodního hospodářství

- **Vyšetření exkrečních frakcí představuje základní orientaci o bilanci iontů a vody**
- **EF_{Na^+} = maximálně 30%**
- **EF_{K^+} = i více než 100%**
- **$EF_{P^{5+}}$ = vyšší než 13% = zcela orientační marker sekundárního hyperparathyreoidismu**
 - **Vyšetření z 1 vzorku moče a krve, možno provést kdekoliv, žádný sběr moči !!**

Kalcio-fosfátový metabolismus a kostní nemoc (bone disease)

- **Počátek problému: retence fosforu při snížení GFR**
- **To vede ke vzestupu fosforu v plasmě, následuje tendence k hypokalcémii, nastartuje se sekundární produkce parathormonu. Parathormon zvyšuje fosfátovou exkreční frakci a tím vylučování fosforu.**
- **Počátek **kostní nemoci** = **bone disease** (renální rachitida, resp. renální osteodystrofie)**

Kalcio-fosfátový metabolismus

- **Na kostní nemoci se podílí i porucha konverze cholekalciferolu (hydroxylace na C-1 v ledvině)**
- **Nedostatek konečného produktu= kalcitriolu má především vliv na poruchu resorpce kalcia ze střeva, nedostatek kalcia pak opět stimuluje produkci parathormonu**

Kalcio-fosfátový metabolismus

- Fosfor a dieta- **hlavně u dětí je nízko-fosfátová dieta velmi komplikovaná a přes velkou snahu se nedaří i při dobré compliance (mléko, mléčné výrobky).**
- Sledování plasmatické hladiny parathormonu, dříve snahy o úplnou normalizaci, dnes se ví o **hypodynamické kostní chorobě**, proto parathormon lépe **zvýšený (2-3násobek normy)**

Kalcio-fosfátový metabolismus

- **Kalcium: „target levels,, : 2.1- 2.38 mmol/l**
- **Fosfát: „target levels,, : 1.13- 1.78 mmol/l**
- **Parathormon: „target levels,, : 150-300 pg/ml**
- **Ca x P produkt: méně než 4.4**
- **Terapeutické dilema- zvyšujeme resorbci kalcia (deriváty vitamínu D, ale Ca i vazače fosfátů!)**
- **Přitom fosfor v séru nejsme schopni dostatečně snížit. Argumenty pro non-calcium- based binders**
- **Amer J Kidney Dis, 2003, 42, suppl .3**

Kalcio-fosfátový metabolismus

- **Je třeba věnovat Ca-P metabolismu pozornost, hlavně u dětí: nové poznatky potvrzují, že kalcifikace v cévách se objevují již u dětí.**

Kostní nemoc-bone disease

- **Řada nových vyšetřovacích metod kostní denzity a struktury:**
 - 1. Ultrazvuk (Cuba-Clinical), 2. DEXA, 3. pQCT
 - 3. Alternativní metody - parciální hodnocení části skeletu (1-3 problém interpretace nálezů!)
 - K dispozici i u dětí, součástí komplexního vyšetření.
- **Kostní nemoc u dětí=je velký klinický problém.**

Krvetvorba- erythropoetin

- **Nedostatek hormonu erythropoetinu (EPO), který vzniká v systému ledvinných kanálků.**
- **Nedostatek EPO má za následek významnou anémii, hodnoty hemoglobinu bez léčby mohou klesat i pod 50 g/l! Těžká anemie byla vlastně důvodem uremických příznaků, které se přičítaly tzv. látkám se střední molekulou.**

Krvetvorba- erythropoetin

- **Mezinárodní doporučení léčby EPO- zvýšit cílové hodnoty hemoglobinu, což lze dosáhnout u naprosté většiny pacientů.**
- **Děti vyžadují podstatně vyšší dávky!
Individuální dávkování**
- **V poslední době zprávy o poruše krvetvorby po EPO, jsou ale velmi vzácné!**
- **Pure Red- Cell Aplasia, NEJM, 346, 2002, 469-475**

Acidobazická rovnováha

- **Ledviny jsou hlavním orgánem acidobazické regulace- při poruše funkce tendence k metabolické acidóze**
- **Chronická dekompenzovaná metabolická acidóza ovlivňuje mimo jiné nepříznivě růst dítěte!**

Porucha růstu

- **Porucha růstu je komplexní povahy, není dána primárně nedostatkem růstového hormonu (GH).**
- Podílí se na ni řada mechanismů, např. snížení kalorické dodávky, acidóza, vazba IGF na sérové proteiny (IGFBP), receptorové poruchy, atd.
- *Příklad: sérový IGFBP-4 je např. u dětí s CRI 4x vyšší a koreluje inverzně s GFR a váže významně IGF v séru, blokuje efekt na receptorech*

Hyperlipidémie

- Častý náález, spolu s hypertenzí dlouhodobě ovlivňují morbiditu a mortalitu při postižení cévního řečiště. Nejen zvýšení cholesterolu, ale i triglyceridů (nejhorší bohužel u peritoneální dialýzy!!)-špatná zpráva pro pediatriy
- Nové metody posouzení morfologie cév sonograficky – CIMT (Carotis Intima Media Thickness), posuzuje se ale i funkční reaktivita cév po předchozí ischemizaci

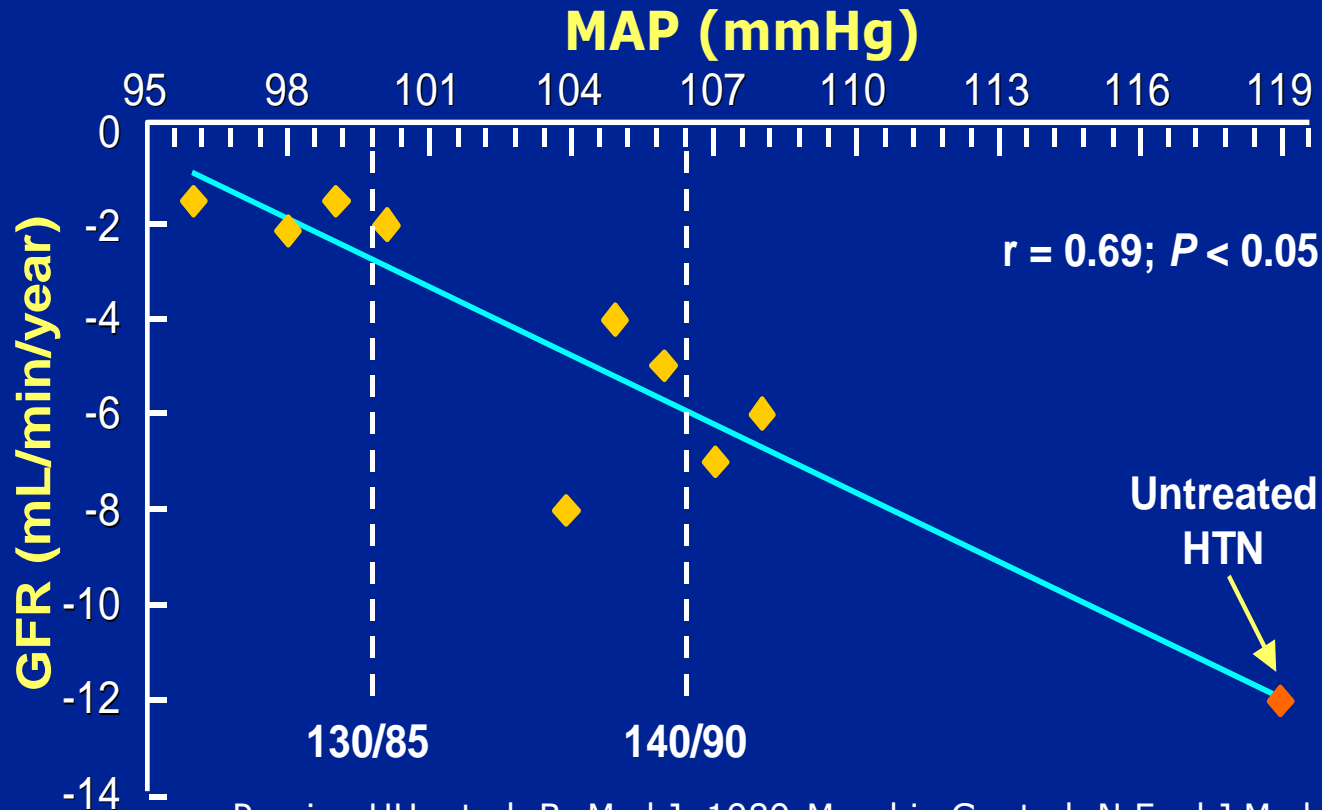
Co poškozují cévy u dialyzovaných a transplantovaných?

- **1. hypertenze**
- **2. kalcifikace aortální chlopně**
- **3. rigidita arteriální stěny**
- **3. zvýšený produkt Ca x P**
- **4. lokální zánět**
- **5. často překvapivě normální CIMT**
- **Groothoff JW et al: Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. Pediatr Nephrol. 2004 Nov 10**

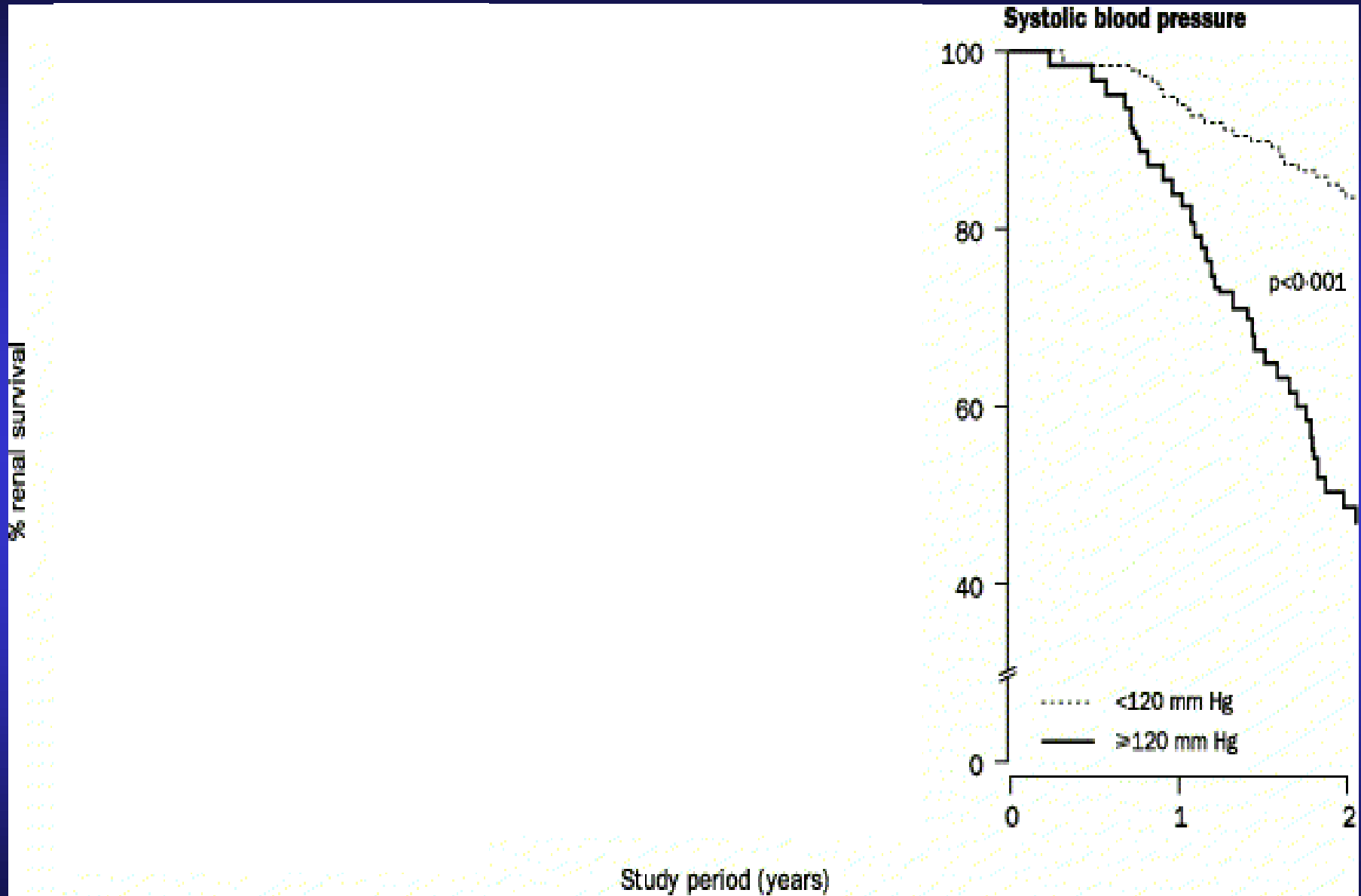
Co sledovat a pokoušet se korigovat

- **1. Porucha iontového a vodního hospodářství**
- **2. Hormony a ledviny(-vitamin, erythropoetin, renin)**
- **3. Acidobazická regulace**
- **4. Hyperlipidémie**
- **5. Hypertenze-** zhoršuje prognózu jakékoliv nefropatie, zvláště u dětí rizikový faktor pro pozdější kardiovaskulární morbiditu
- **6. Proteinurie**

Meta Analysis: Lower Mean BP Results in Slower Rates of Decline in GFR in Diabetics and Non-Diabetics



Parving HH, et al. Br Med J. 1989. Moschio G, et al. N Engl J Med. 1996.
 Viberti GC, et al. JAMA. 1993. Bakris GL, et al. Kidney Int. 1996.
 Klahr S, et al. N Eng J. Med 1994. Bakris GL. Hypertension. 1997.
 Hebert L, et al. Kidney Int. 1994. The GISEN Group. Lancet. 1997.
 Lebovitz H, et al. Kidney Int. 1994.



Co sledovat a pokoušet se korigovat

- 6. Porucha výživy, porucha nutrice zhoršuje prognózu a u dětí růst
- 7. Porucha růstu
- 8. Trvající proteinurie poškozujel glomerulární mesangium-sklerotizace
- 9. Pokus o řešení psychosociální problematiky pacientů (v pediatrii i sourozenců a rodičů)

Porucha iontového a vodního hospodářství

- **Bilance tekutin- měření příjmu tekutin a diurézy. Pravidelné vážení na stejné váze. Diuretika**
- **Úvahy o restrikci tekutin a soli, někdy ale „loosing syndrom“, kdy příjem solí a tekutin navzdory nízké GFR nutno zvýšit!**

Suplementace D-vitaminu

- **Kalcitriol- 1,25-dihydro-cholecalciferol**
- **Kalcitriol= Rocaltrol[®] 0.25 µg, 0.5 µg**
Kalcidiol- 25-dihydro-cholecalciferol
- **Kalcidiol= Alpha D3[®] 0.25 µg, 1 µg**
- **Výhody kalcidiolu ? Při podávání kalcitriolu riziko hyperkalcémií vyšší?**
- **Kalcidiol pozvolnější nástup účinku, snížení rizika kalcifylaxe**

Podávání erythropoetinu

- U dětí již dlouhá léta rutina, často nutné daleko vyšší dávky, různé druhy (alfa-EPO, beta EPO, v poslední době další deriváty, např. darbepoetin , CERA),
- Efekt analogický jako u alfa- a =beta-EPO, včetně vedlejších účinků (hlavně hypertenze!)
- Po EPO v poslední době popisována závažná komplikace- porucha krvetvorby (Pure Red- Cell Aplasia) vzácné, je to ale třeba vědět

Krvetvorba- erythropoetin

- **Technické aspekty- centrální příděl EPO hrazeného VZP- dodávka pro dialyzační střediska, EPO z dialýzy i pro děti v predialyzační fázi**
- **Indikace EPO již v predialyzační fázi.**
- **Proto včasná konzultace s dětskými středisky**

Acidobazická regulace

- **Pokusy o korekci metabolické acidózy- klasické podávání natrium hydrogencarbonicum per os**
- **U menších dětí roztoky citrátů (Sholův roztok)**
- Časné poruchy u některých tubulopatií
- Významná acidóza se dá později korigovat jen eliminační léčbou, **těžká acidóza může být indikací k zahájení dialýzy i při relativně slušné glomerulární filtraci**

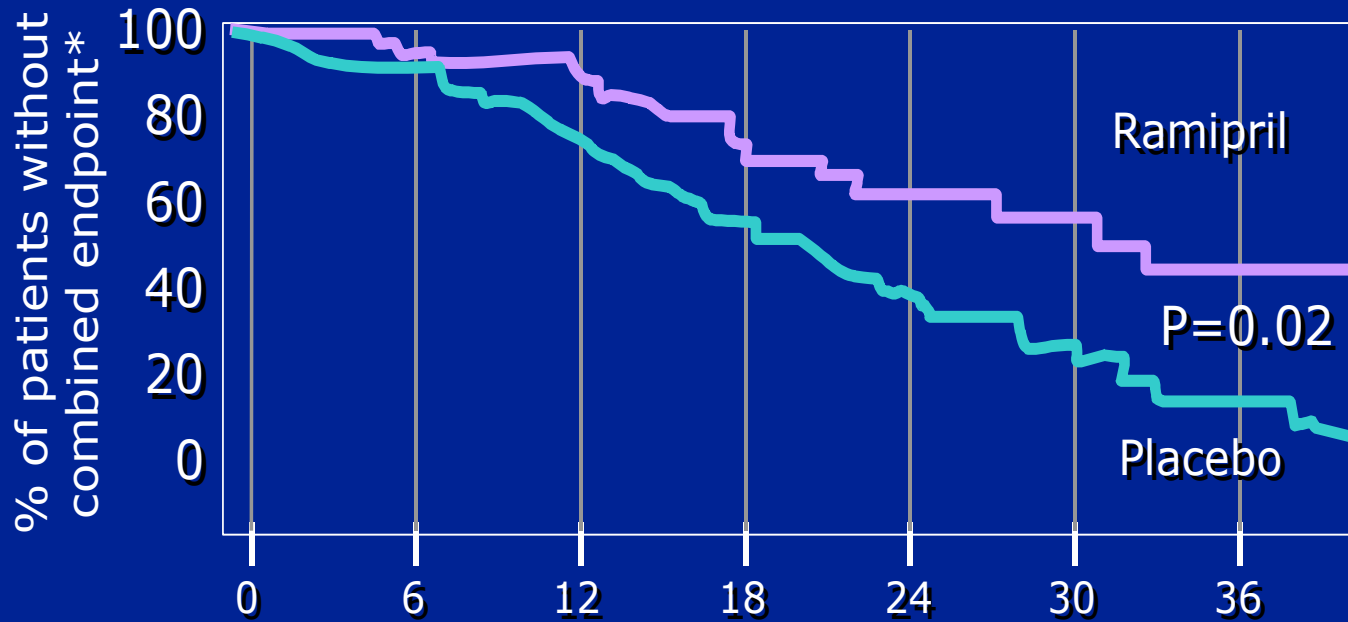
Hyperlipidémie

- **Především u dětí závažný rizikový faktor postižení cév, zvláště v kombinaci s hypertenzí a hyperkalcémií. Pokusy o ovlivnění dietou.**
- **Farmakoterapie-** antilipidemika: do nedávna se u dětí nedoporučovala, v poslední době přece jen úvahy o aplikaci, včetně statinů, především u starších dětí a dorostu

Hypertenze

- Hypertenzi je třeba včas korigovat, oblíbenou skupinou jsou blokátory kalciových kanálů, ACE-inhibitory, beta-blokátory. Často kombinovaná léčba.
- U ACE-inhibitorů ale pozor na možnost zhoršení GFR (rozdílné působení obou skupin na dilataci cév v glomerulech-vas afferens/efferens)

REIN Study: ACE Inhibition in Proteinuric Non-Diabetic Nephropathy

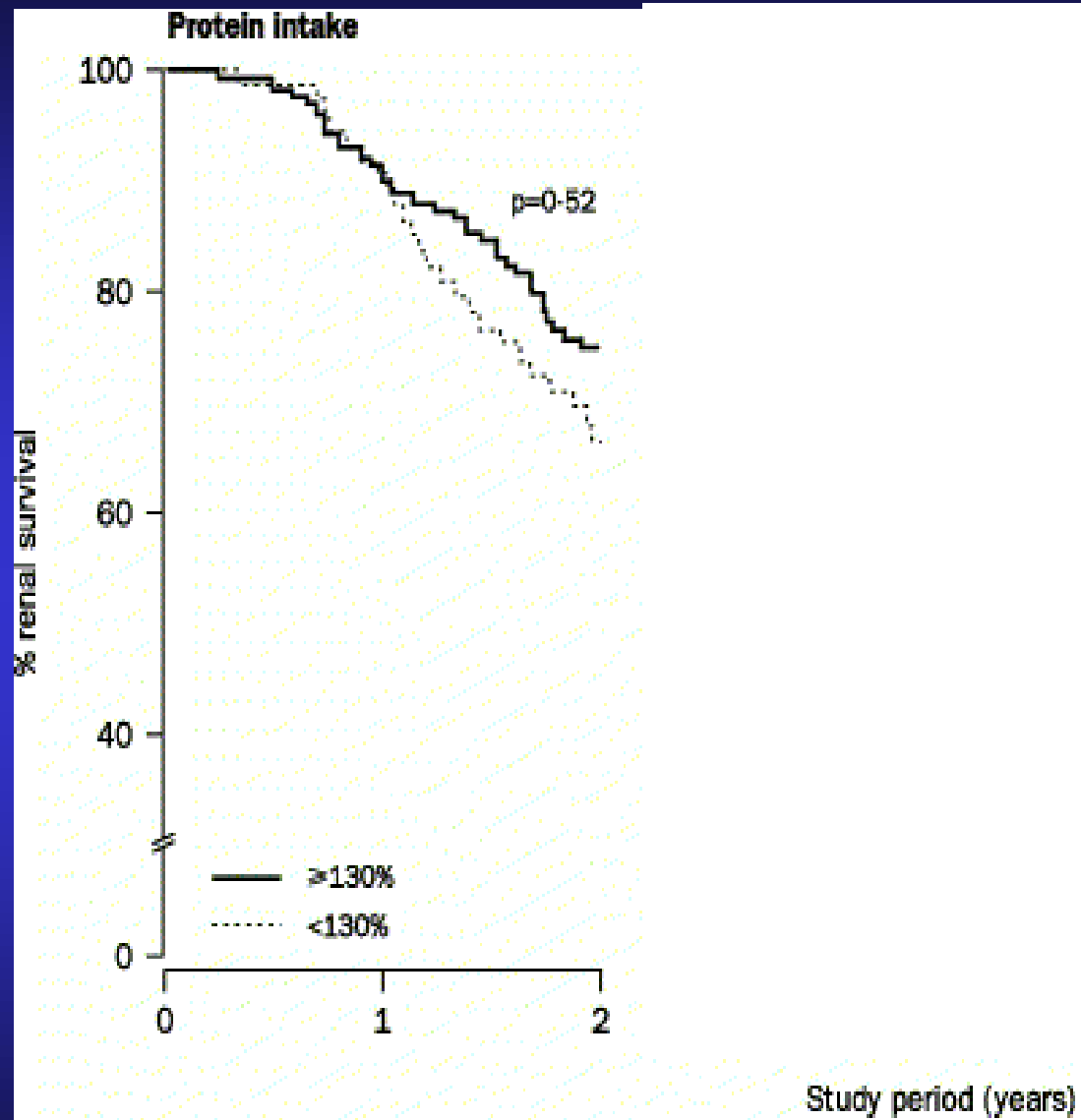


	Baseline SBP	? SBP	Baseline DBP	? DBP
Ramipril	149.8	-5.8 mmHg	92.4	-4.2 mmHg
Placebo	148.0	-3.4 mmHg	91.3	-3.4 mmHg

*Combined endpoint = doubling of baseline serum creatinine concentration or end stage renal failure

Dieta

- U dospělých restrikce bílkovin zpomaluje progresi pokles GFR, u dětí nikoliv!! Ale pozor na adolescenty po ukončení růstu.
- Nemá smysl podávat dětem GH, pokud není zajištěna kalorická dodávka
- **Děti: nutno zajistit dostatečný přísun kalorií, u kojenců a batolat nasogastrická sonda, nebo ještě lépe PEG (rodiče se tomu ale často zbytečně brání!)**



Dieta

- **Restrikce fosfátů ve stravě složitá, proto vazba na podané léky ve střevě, nerozpustné komplexy. Dříve aluminium hydroxyd (riziko intoxikace aluminiem-kosti, encefalopatie) Později kalcium karbonát- kalcium acetát**
- **U preparátů kalcia zvýšení rizika kalcifylaxe při předávkování derivátů vitamínu D, proto jiné sloučeniny (lanthanové soli, umělé pryskyřice (sevelamer))**

Vitaminy

- **Podávání vitaminů:**
- **Vitamin C**
- **Vitaminy skupiny B**
- **Kyselina listová**
- **Nedoporučují se polyvitaminové přípravky (vitamin A a E nejsou u CRI sníženy!)**

Porucha růstu

- **Podávání růstového hormonu u CRI není substituce, ale suplementace. Jasná doporučení, kdy aplikovat-guidelines**
- Časně podání, ne až před pubertou, později není už indikace. Významný efekt především v prvním roce podávání, vysvětlení rodičům, sledování percentilových grafů doma.
- Diskuze o předčasném uzávěru růstových štěrbin při podávání GH?

Proteinurie

- **Proteinurie je rizikovým faktorem
progrese funkční poruchy**
- **U dospělých s nefrotickým syndromem např.
restrikce bílkovin ve stravě = pokles proteinurie.
To u dětí nelze, ale opuštěna dřívější doporučení
o bílkovinných přídavcích.**
- **ACE-inhibitory snižují proteinurii, navíc
renoprotektivní efekt na tkáň ledvin!!**
- **Rozsáhlé studie s ramiprilem (Tritace[®], Ramil[®])**

Landmark Renal Trials in Non-Diabetics with ACE Inhibitors

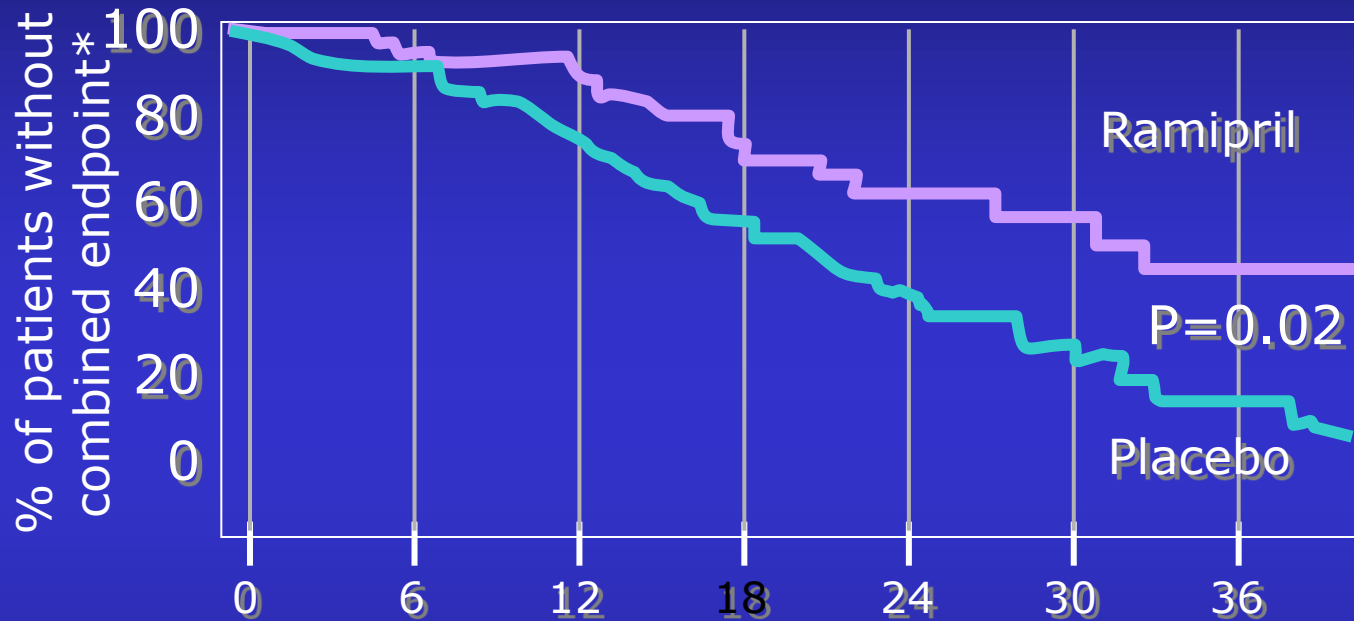
Study	Drug	Dosing	Survival Benefit	Study Duration
AIPRI	Benazepril	10-20 mg qd	P<0.001	~3.0 years
REIN	Ramipril	5-10 mg qd	P=0.03	~ 3.5 years

AIPRI = ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study

REIN = Ramipril Efficacy In Nephropathy Study

Maschio G, et al. N Engl J Med. 1996;334(15):939-945.
The GISEN Group. Lancet. 1997;349:1857-1863.

REIN Study: ACE Inhibition in Proteinuric Non-Diabetic Nephropathy



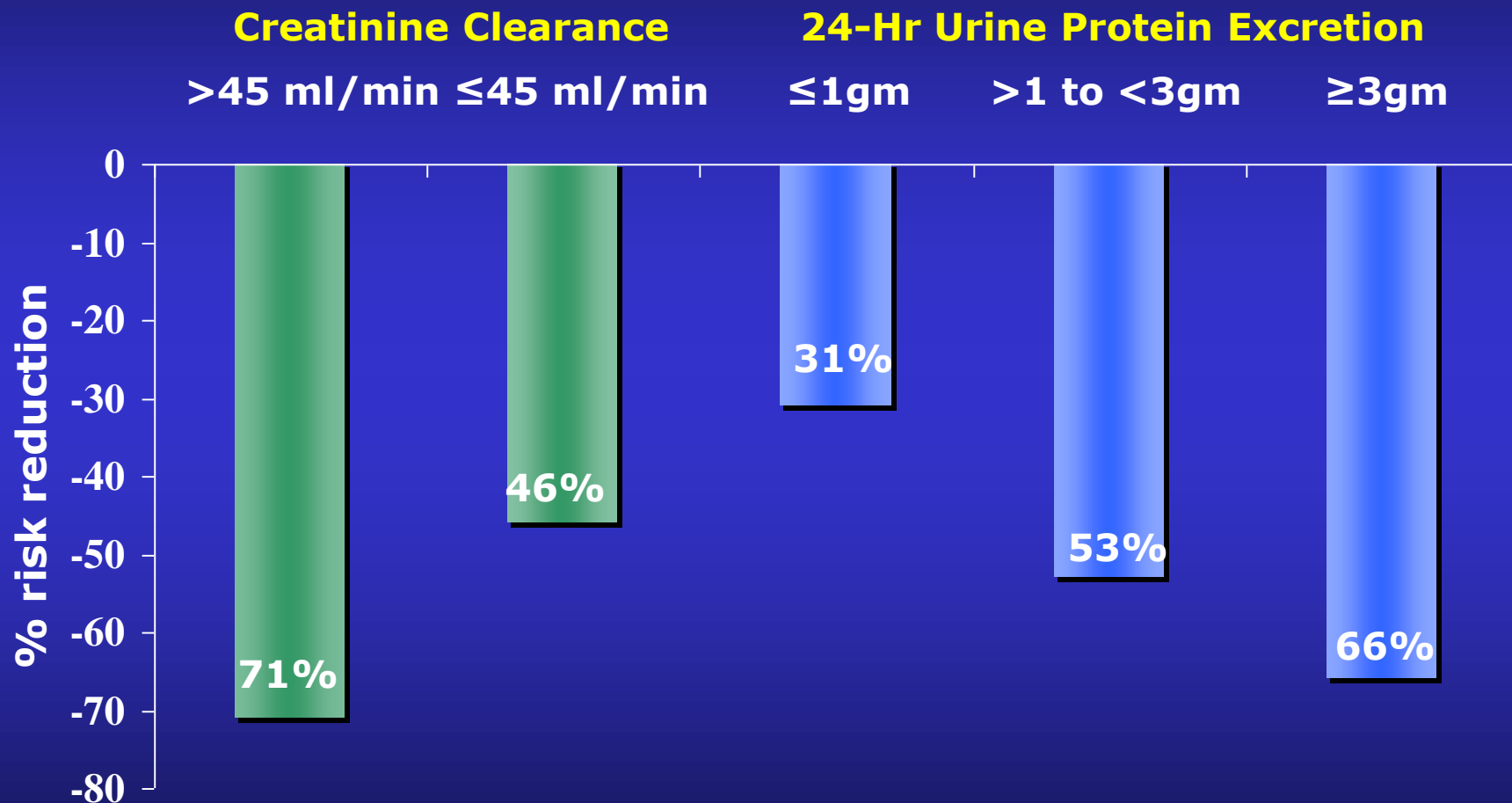
	Baseline SBP	Δ SBP	Baseline DBP	Δ DBP
Ramipril	149.8	-5.8 mmHg	92.4	-4.2 mmHg
Placebo	148.0	-3.4 mmHg	91.3	-3.4 mmHg

*Combined endpoint = doubling of baseline serum creatinine concentration or end stage renal failure

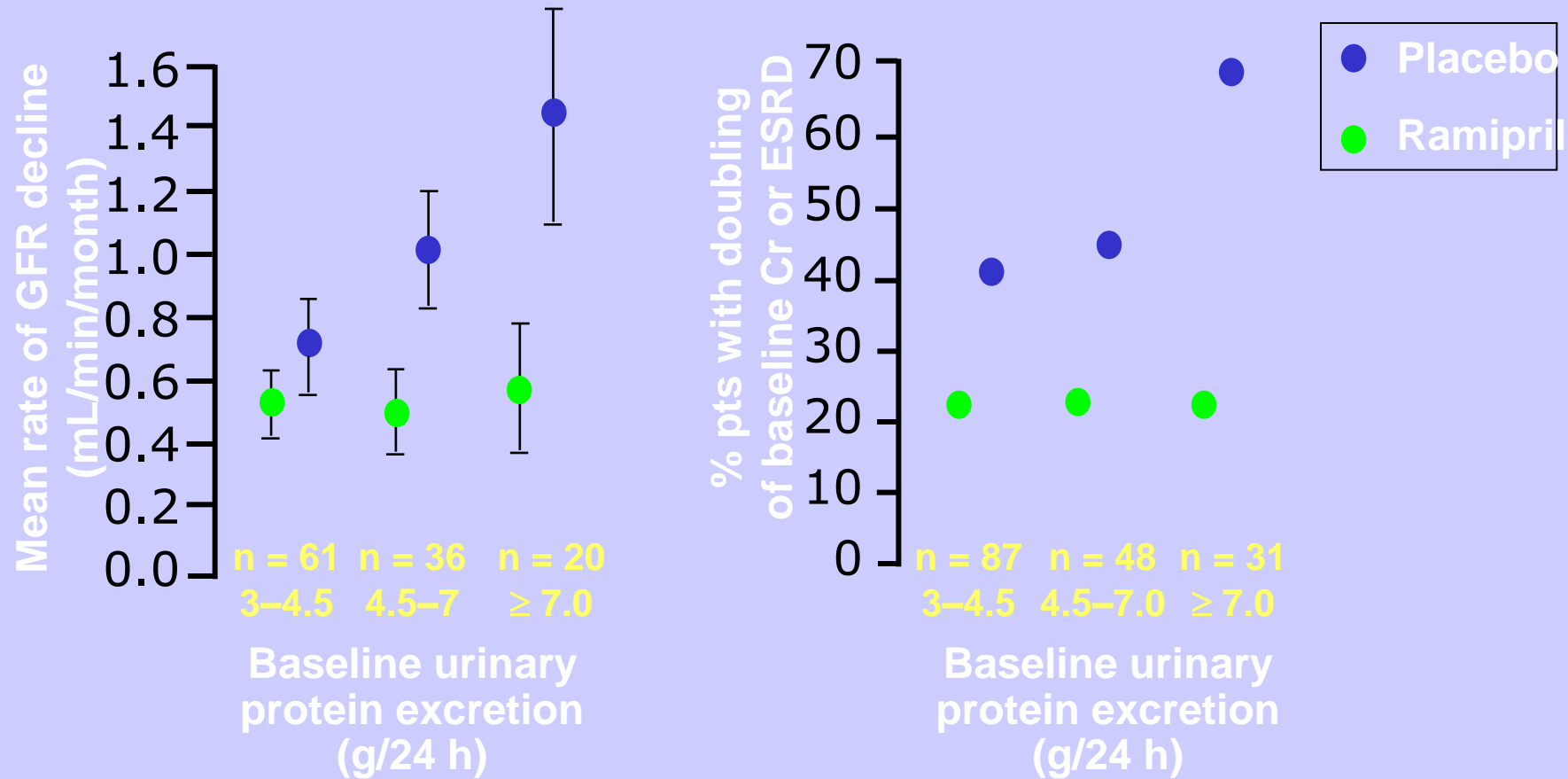
The GISEN Group. Lancet. 1997;349:1857-1863.

www.hypertensiononline.org

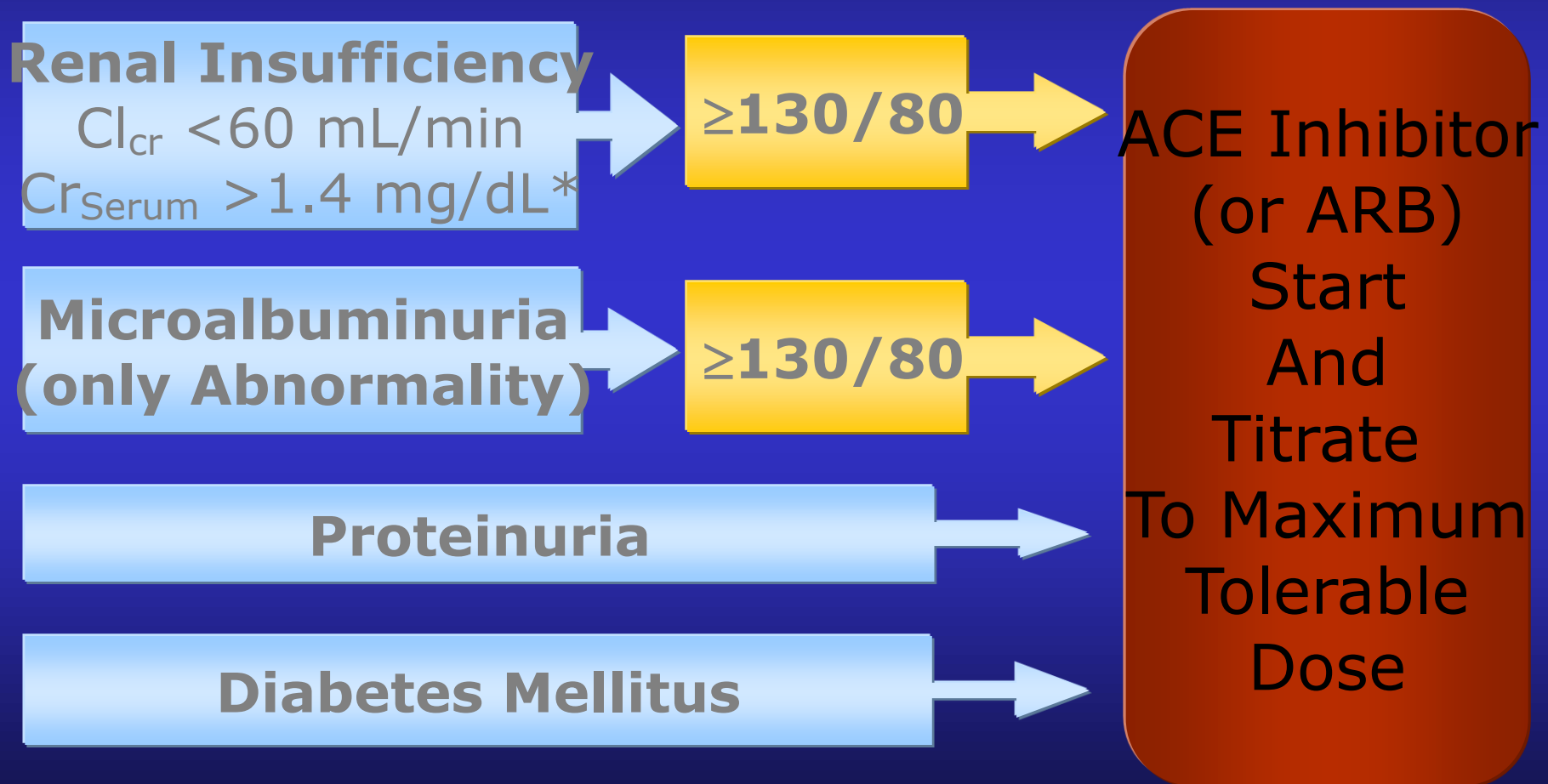
AIPRI study: Baseline Prognostic Factors and Reduction of Risk for Progressive Renal Insufficiency with ACE-I



REIN Study: ACE Inhibition in Proteinuric Non-Diabetic Nephropathy



Chronic Renal Disease: Initial Treatment Recommendations



*for women, $CR_{Serum} > 1.2$ mg/dL

Léčba náhradou funkce ledvin - Renal Replacement Therapy = RRT

Náhrada funkce ledvin

Renal Replacement Therapy = RRT

- **Dialýza**
 - Hemodialyzační léčba
 - Peritoneální dialýza
- **Transplantace ledvin**
 - .

ESRD u dětí do 19 let v ČR

2,1 miliónu dětí do 19 let

Incidence

- RRT zahájeno u 18 dětí
- PD 9
- HD 7
- Preempt.Tx 2
- incidence: 8,6 pmarp

Prevalence

- 31.12. RRT u 79 dětí
- PD 10
- HD 10
- Tx 59
- prevalence: 37,6 pmarp

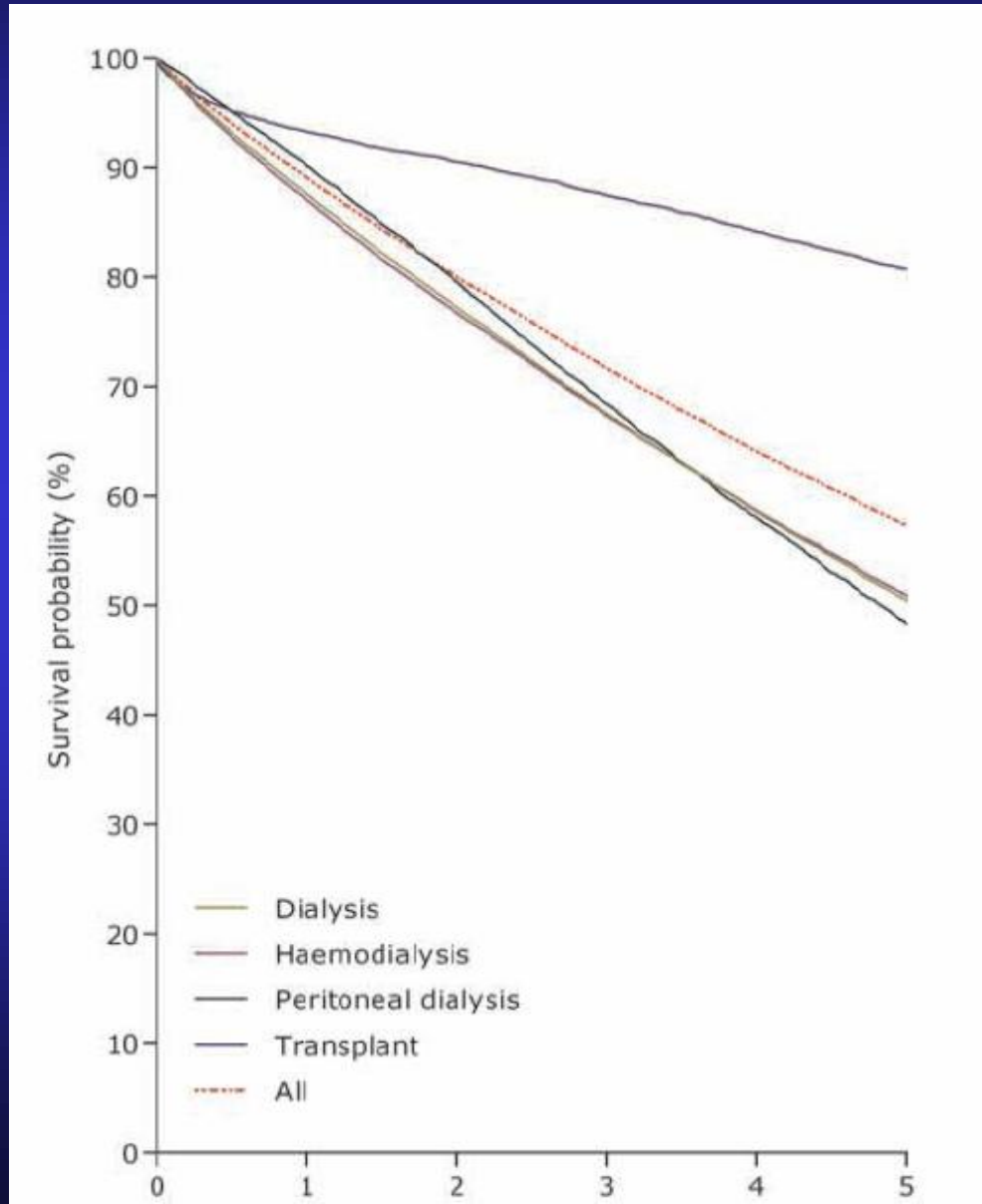
Léčba chronického selhání ledvin (CHSL)

Transplantace

= konečný cíl léčby CHSL,
léčebná metoda volby:

- lepší přežívání pacientů oproti dialýze
- lepší kvalita života
- nižší finanční náklady na léčbu

Incident dialysis patients and patients receiving a first Tx (between 2000-2004)



Kardiovaskulární mortalita dětí s CHSL

Death rate per 100,000

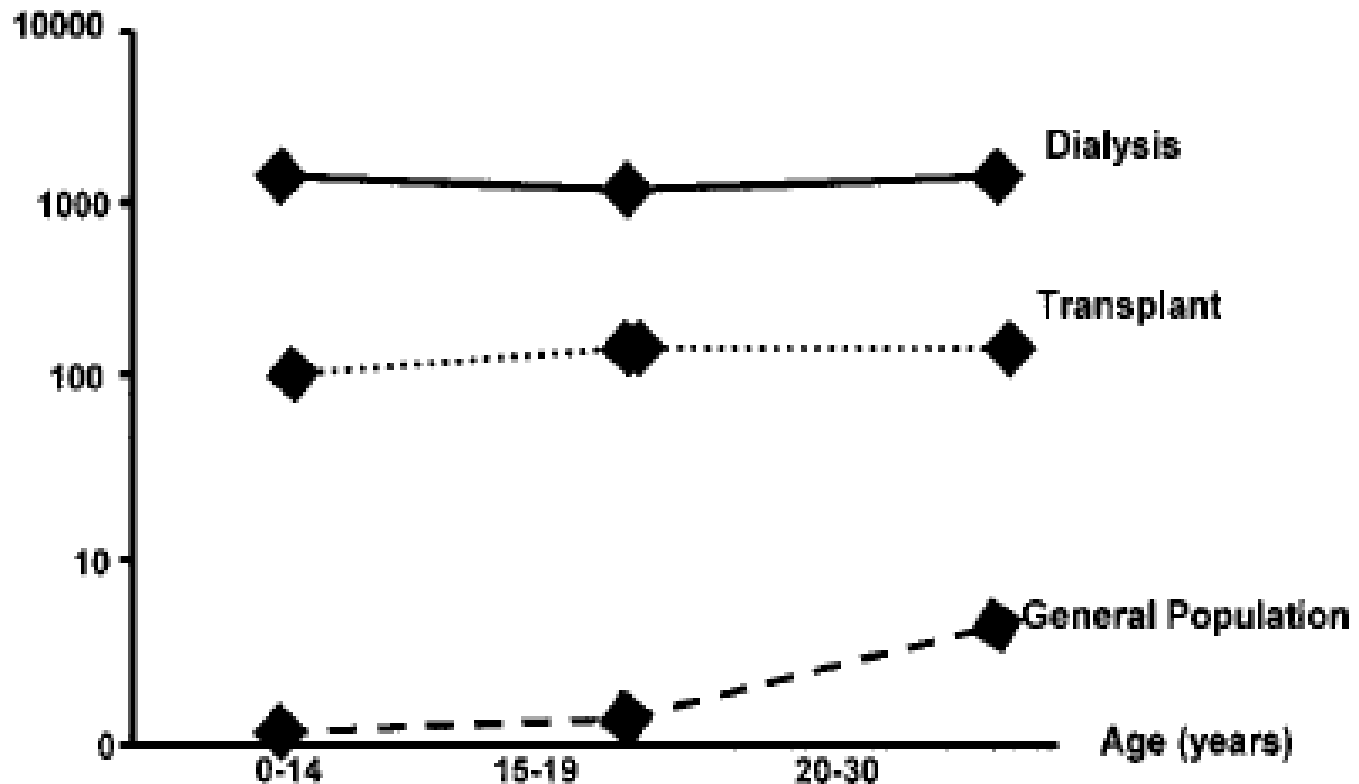


Figure 1 — Cardiovascular mortality in pediatric end-stage renal disease by renal replacement modality (1990–96).

O kolik prodlouží transplantace ledvin život pacientům s CHSL?

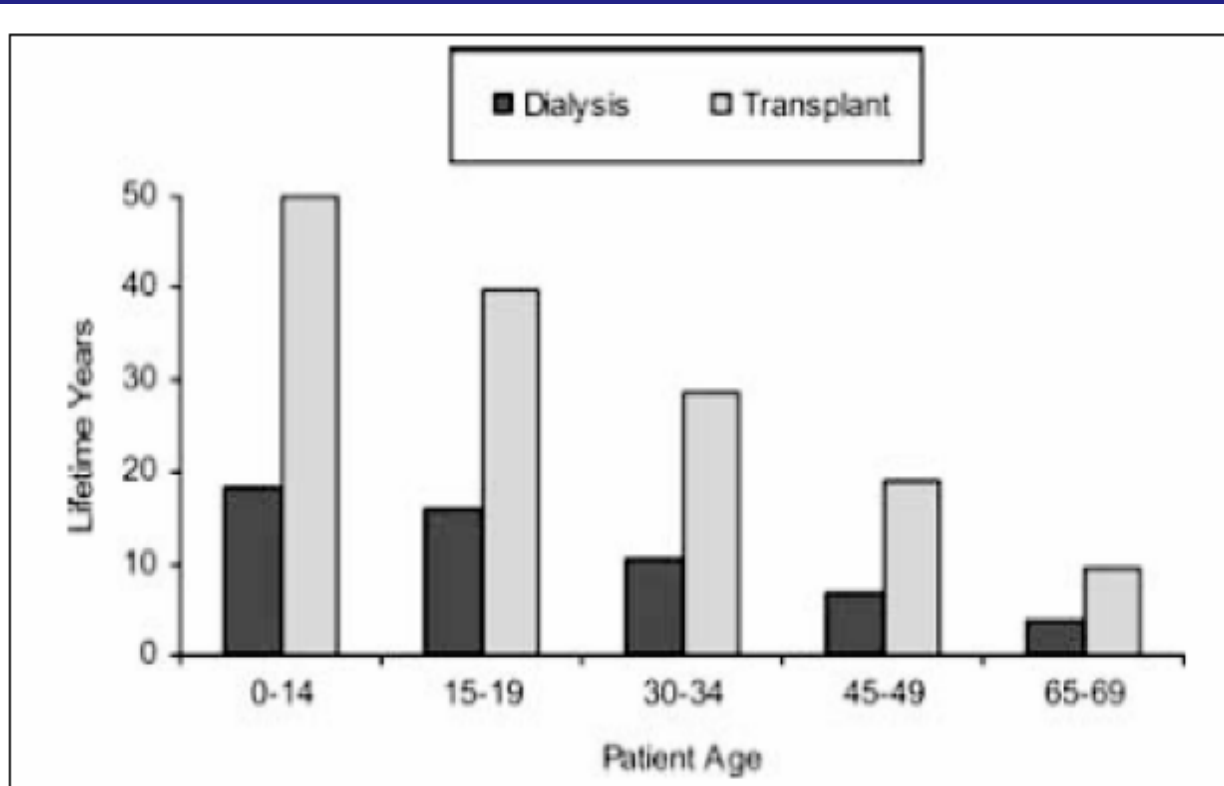
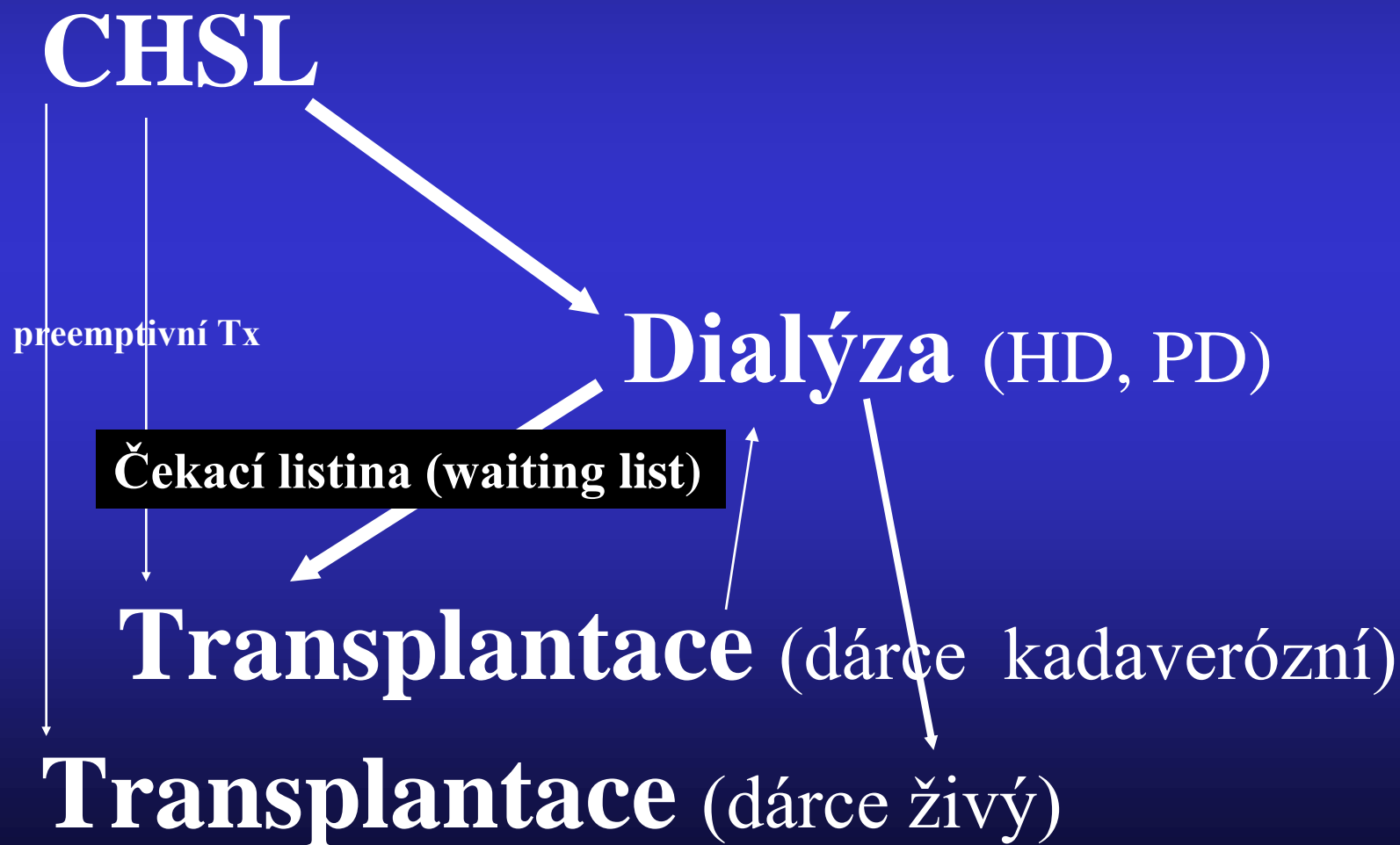
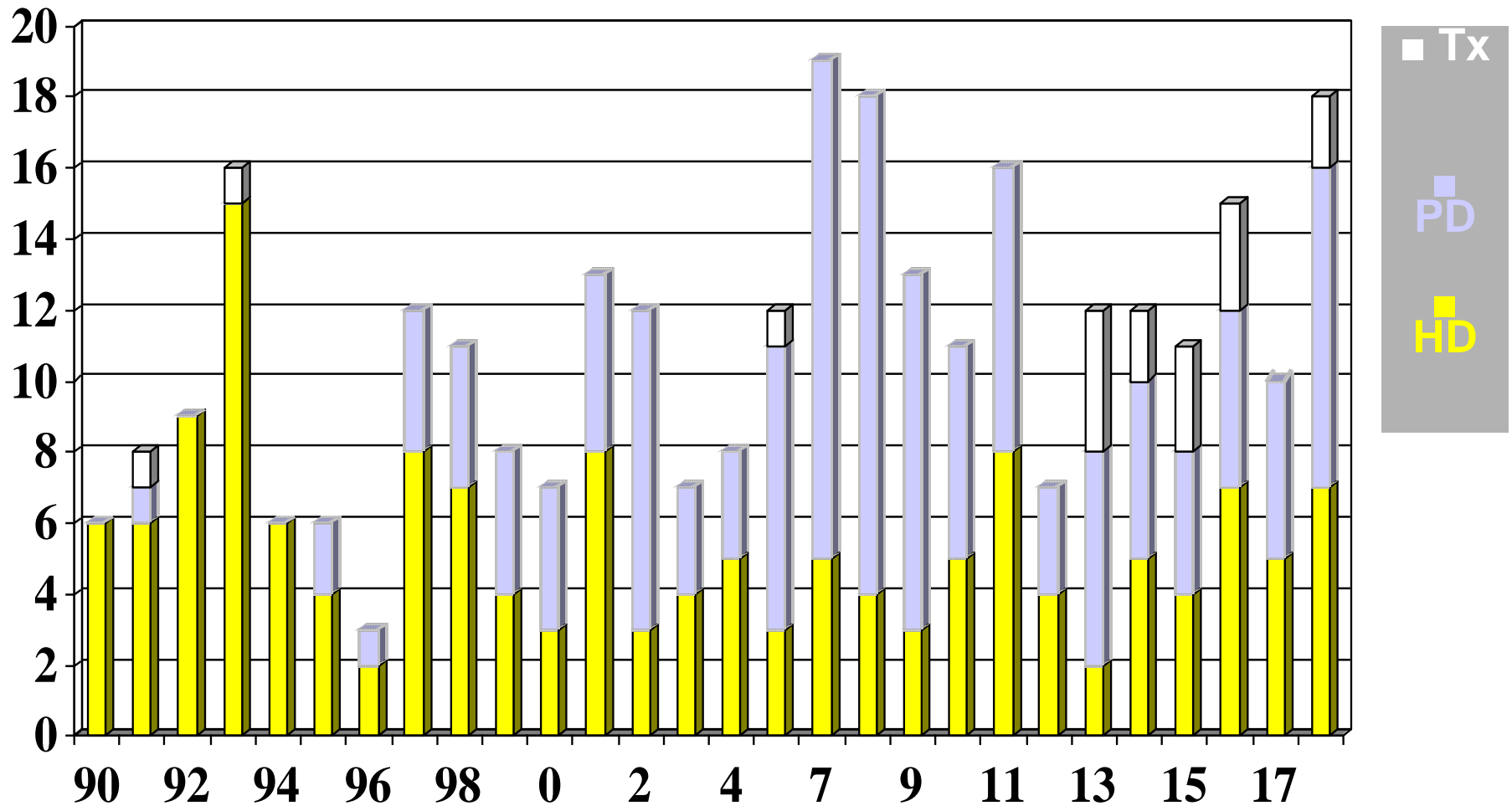


Abb. 1: Überlebensvorteil der Nierentransplantation im Vergleich zur Dialysetherapie in verschiedenen Altersgruppen anhand einer Analyse des United States Renal Data Systems. Es ist die jeweils noch verbleibende mittlere Lebenserwartung in Jahren nach Dialysebeginn bzw. ab dem Zeitpunkt der Transplantation dargestellt. Aus (3).

Strategie léčby CHSL u dětí



První výběr způsobu RRT u dětí s ESRD < 19 r. v ČR



Transplantace ledvin

- **1. kadaverozní (od dárce s mozkovou smrtí)**
- **2. živý dárce:**
 - **a) příbuzenská (related living donor)**
 - **b) nepříbuzenská (non-related living donor)**
- **preemptivní transplantace (bez předchozí dialýzy, většinou living donors)**

Indikace k transplantaci u dítěte = nepřítomnost kontraindikace

Kontraindikace transplantace ledviny:

- tumory
- HIV pozitivita neléčená
- aktivní hepatitida
- chronické infekce (TBC, ...)
- těžké postižení jiných orgánů
- neschopnost nebo neochota spolupracovat (non-compliance)
- těžká psychomotorická retardace
- nesouhlas pacienta/zákonných zástupců s Tx

Výběr vhodného dárce pro dětského příjemce

- **Požadavky na dárce:**

- obecné:

- shoda v krevní skupině (ABO)
- věk 6 - 50 let (70-80% dárců dospělých)
- shody v HLA A, B, DR antigenech (index kompatibility 0-15)
- negativní osobní anamnéza (nefropatie, hypertenze, diabetes)
- ideální ledvina (funkční a „nepoškozená“)
- negativní virologie (HIV a hepatitidy)

- individuální:

- váha dárce, pravá/levá ledvina, CMV status, ...

Preemptivní transplantace mají lepší výsledky než Tx po předchozí dialýzy

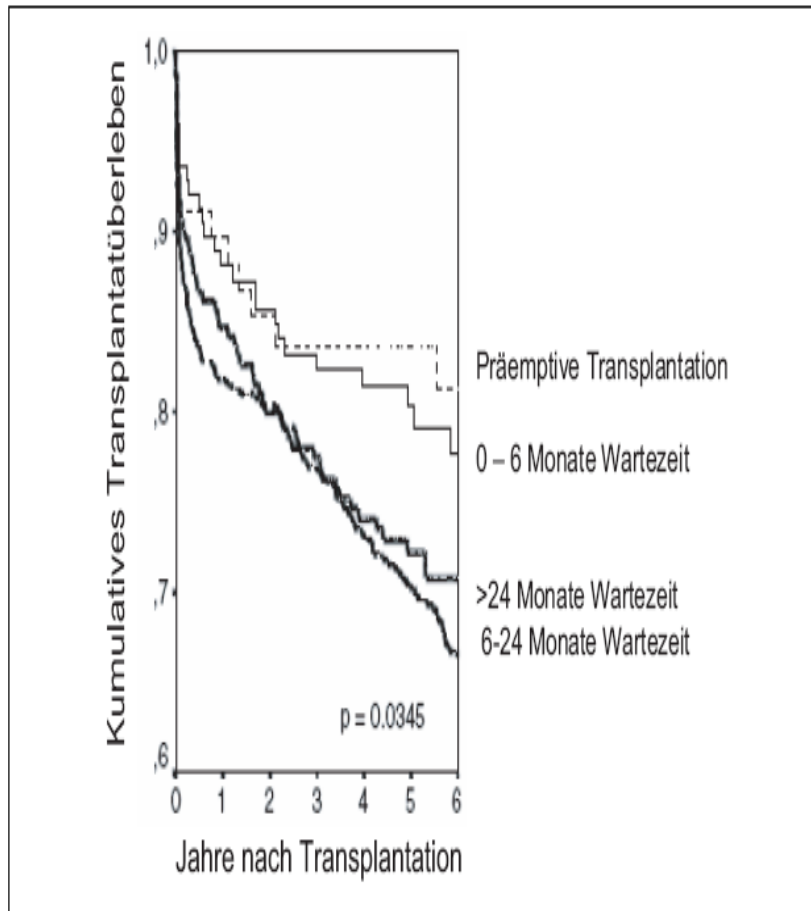


Abb. 2: Einfluss der Dauer der Dialysetherapie auf das Nierentransplantatüberleben bei pädiatrischen Empfängern innerhalb von Eurotransplant, die das Organ eines Verstorbenenspenders erhielten. Modifiziert nach (6).

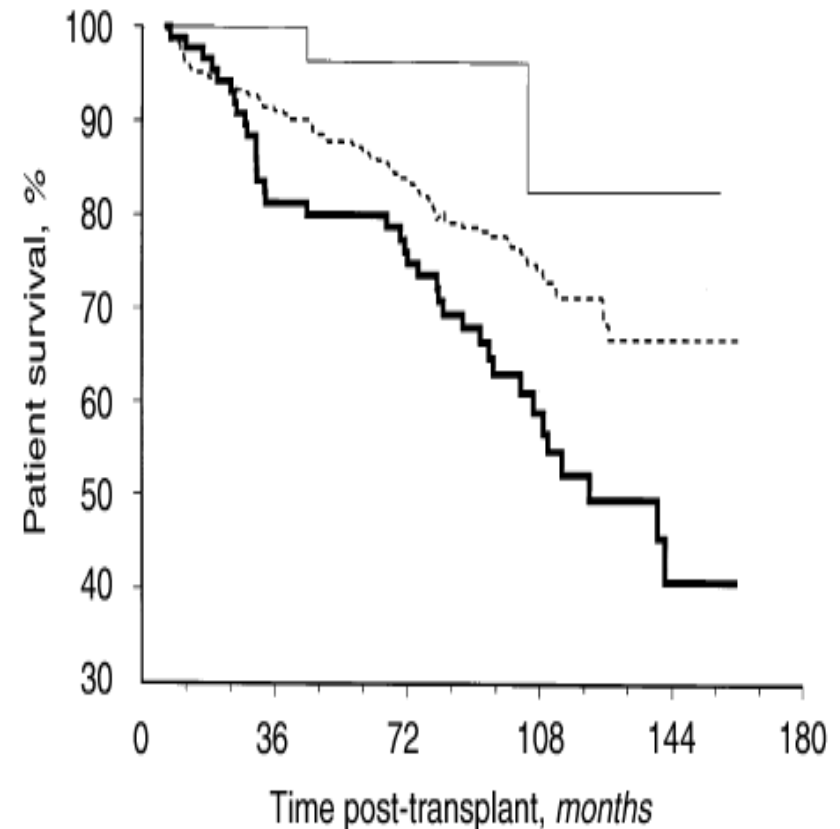
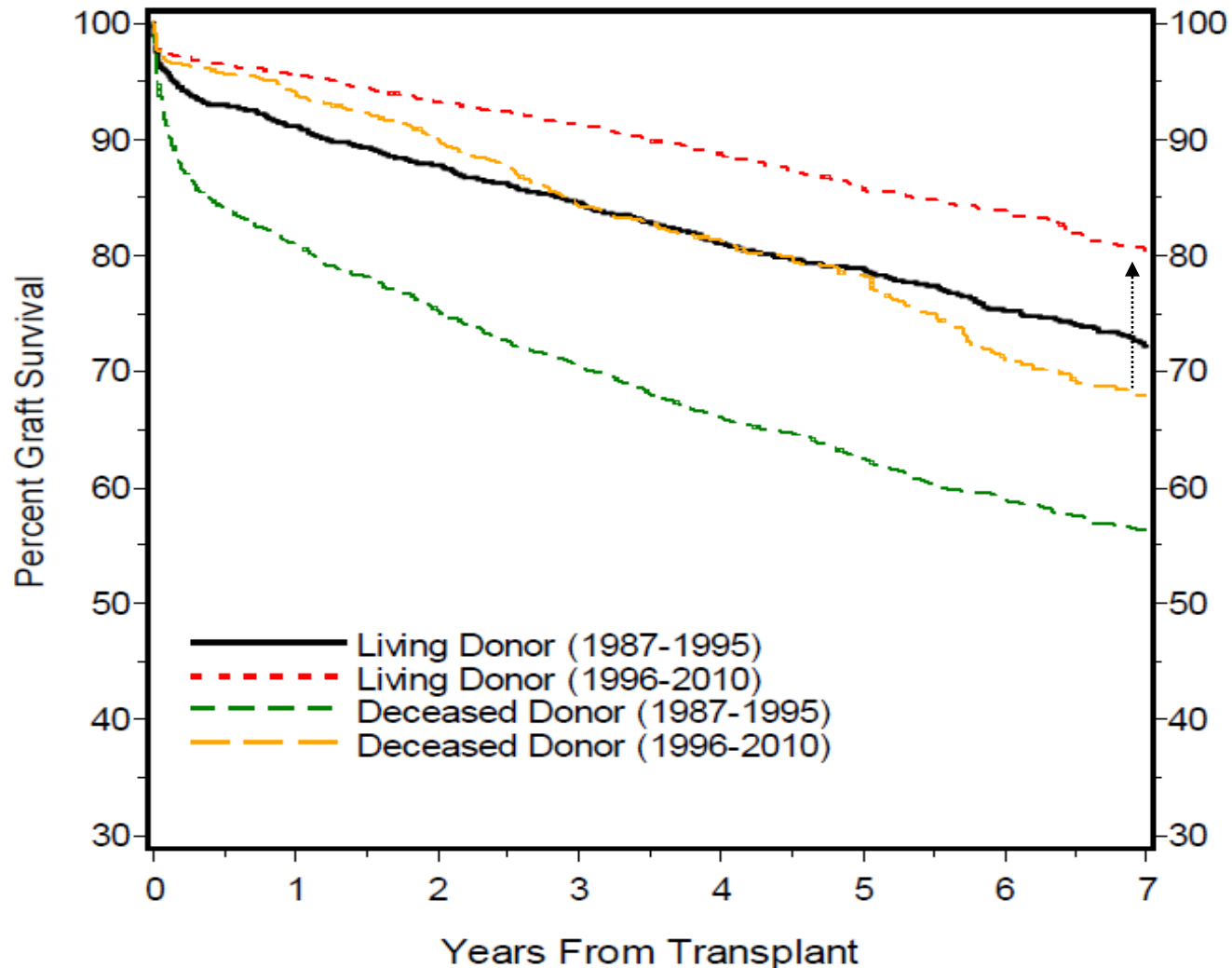


Fig. 2. Kaplan-Meier plots of patient survival. Patients were divided into three groups according to the time that they had spent on dialysis (any modality) prior to transplantation: No dialysis (-); 1 to 2 years (¼); or \geq three years (■). Cox regression: $P = 0.0003$.

Transplantace ledvin od žijících dárců

NAPRTCS 2010
Transplantation

EXHIBIT 5.2
GRAFT SURVIVAL BY ALLOGRAFT SOURCE AND TRANSPLANT YEAR



Nová strategie transplantací ledvin (od r. 2011)

Doporučený postup České transplantační společnosti (2005)

CKD 4 (GFR <30ml/min/1.73m²) → vyšetření k určení transplantability pacienta

CKD 5 (CHSL) GFR <15ml/min/1.73m²

Preemptivní TxL (dárce živý)

není vhodný živý dárce a GFR <10ml/min/1.73m²

Čekací listina (waiting list)

Preemptivní TxL (dárce zemřelý)

není vhodný zemřelý dárce a je konečné stádium CKD

Dialýza

Transplantace (dárce zemřelý)

Je živé dárčovství ledviny rizikové pro zdraví živého dárce ?

- Ne 😊
 - Živí dárci ledviny mají **nižší úmrtnost (= žijí déle)** než běžná populace lidí s dvěma ledvinami
 - studie longitudinálního sledování dárců
 - Bia et al. , Transplantation 1995
 - Matas et al., Am J Transplant 2003
 - Segev, Muzaale et al., JAMA 2010

Je živé dárcovství ledviny rizikové pro zdraví živého dárce ?

- Ano Ø
 - Živí dárce ledviny mají o **30% vyšší** celkovou úmrtnost a o **40% vyšší** kardiovaskulární úmrtnost než stejně selektovaná populace zdravých lidí s dvěma ledvinami
 - studie longitudinálního sledování dárců
 - MiØen et al., *Kidney Int* 2014
 - Živí dárce ledviny mají o **800 - 1100% vyšší** riziko terminálního chronického selhání ledvin než stejně selektovaná populace zdravých lidí s dvěma ledvinami
 - studie longitudinálního sledování dárců
 - MiØen et al., *Kidney Int* 2014
 - Muzaale et al., *JAMA* 2014
- ale absolutní riziko CHSL je nízké (jen 30 případů/10.000 dárců)

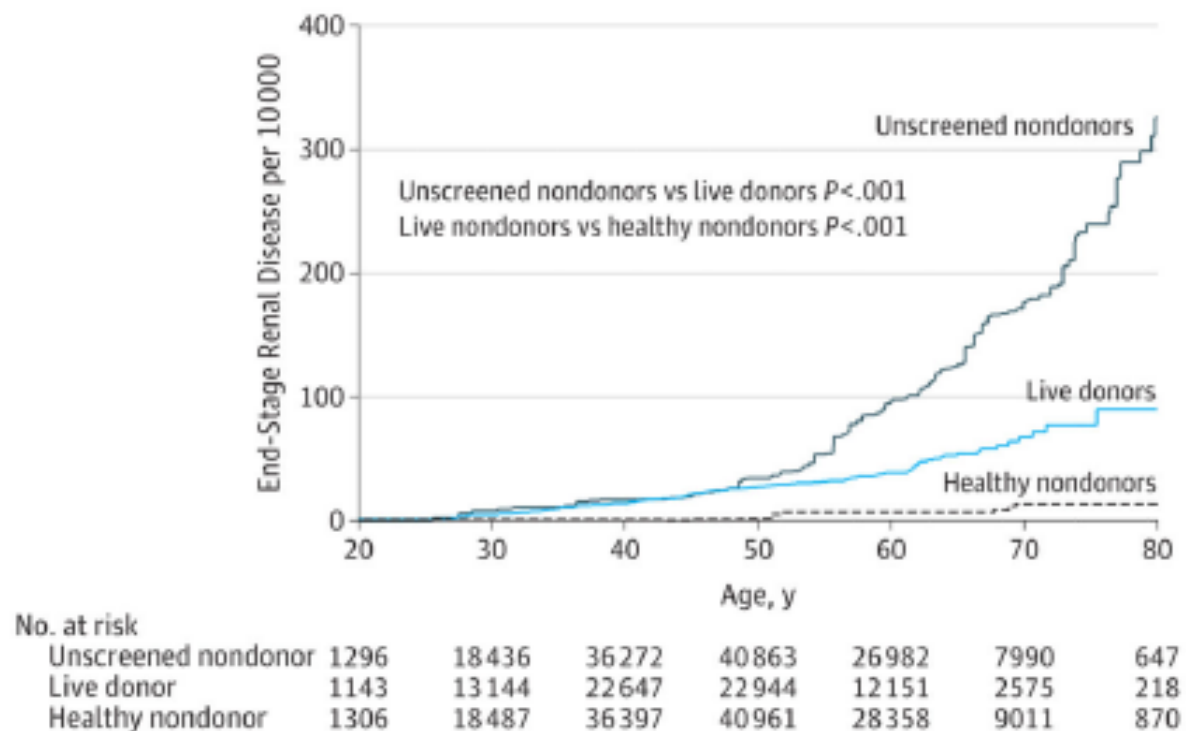
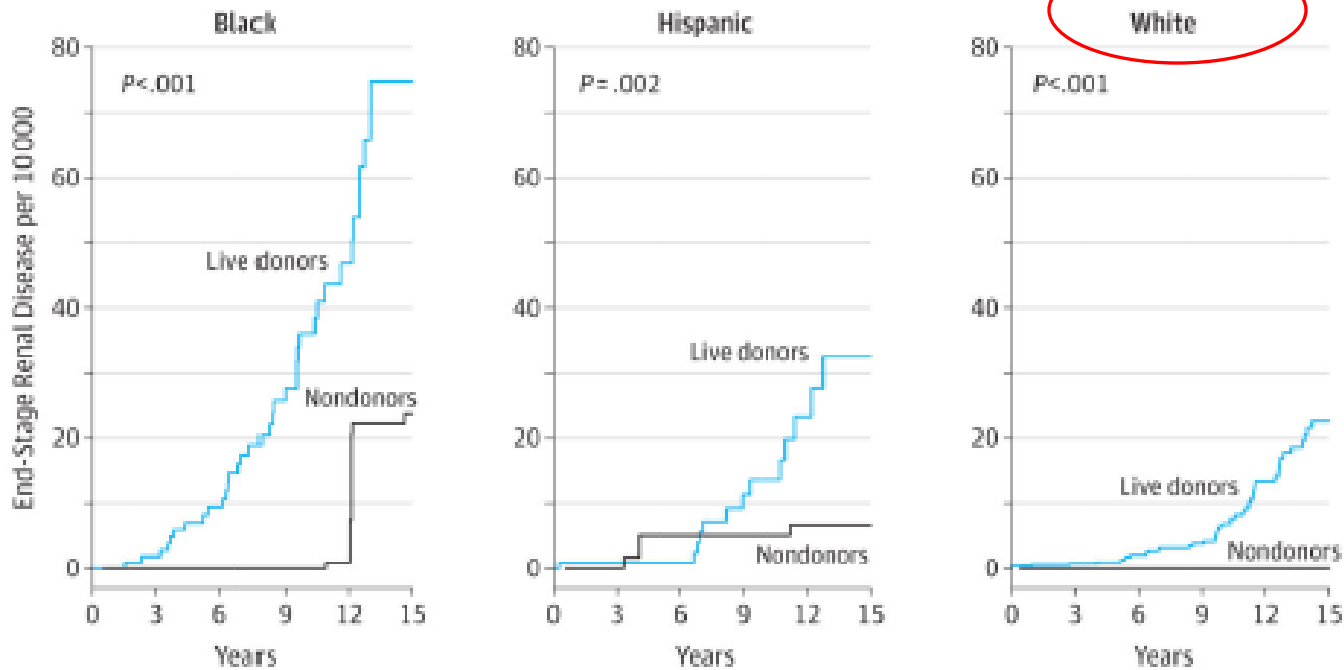


Figure 3. Estimated Lifetime Risk of End-Stage Renal Disease in Matched But Unscreened Nondonors, Live Kidney Donors, and Matched Healthy Nondonors

Nondonors were identified among participants in the third National Health and Nutrition Examination Survey. Healthy nondonors were a subset of unscreened nondonors.

Comparisons were made by bootstrapping.

B Cumulative incidence of end-stage renal disease by race/ethnicity



No. at risk	Black			Hispanic			White		
	0	3	6	0	3	6	0	3	6
Live donors	12 387	7910	2887	12 061	6989	2452	71 769	44 080	16 234
Nondonors	12 387	12 256	12 093	12 061	11 957	11 818	71 769	71 209	70 288

Figure 1. Cumulative Incidence of End-Stage Renal Disease in Live Kidney Donors and Matched Healthy Nondonors

A, The shaded areas indicate 95% confidence intervals obtained by bootstrapping. Matched healthy nondonors were identified among participants in the third National Health and Nutrition Examination Survey and were drawn with replacement in light of a larger population of donors compared with healthy nondonors by bootstrapping (see the Methods

Příprava pacienta pro hemodialýzu

- **Pro hemodialýzu je třeba vytvořit cévní přístupy- konstrukce fistule, menší dlouhodobé CŽK. Na to je třeba včas myslet a cévní přístupy šetřit (pozor na fleboklýzy, trombózy po dřívějších CŽK). Konstrukce fistule včas, informace dítěti a rodině, psycholog střediska**

Hemodialýza

- **Moderní přístroje řízené počítači**
- **Kompatibilní dialyzátory s různými typy membrán**
- **Rutinní léčba anémie erythropoetinem**
- **Rutinní léčba kostní nemoci OH-deriváty (calcitriol, calcidiol), nové vazače fosfátů**
- **U dětí růstový hormon (rHGH)**

- **Pediatric:** žádná dialýza není ale schopna zajistit slušný vývoj dítěte, hlavně děti téměř vůbec nerostou !!! Děti by se musely dialyzovat denně!

Peritoneální dialýza u dětí a dospělých

U dospělých pacientů je počet pacientů dialyzovaných peritoneální nízký, převažuje hemodialýza

U dětí je tomu přesně naopak- automatická peritoneální dialýza (CAPD, APD)- cyclery, léčba doma (lepší compliance, návštěva školy)

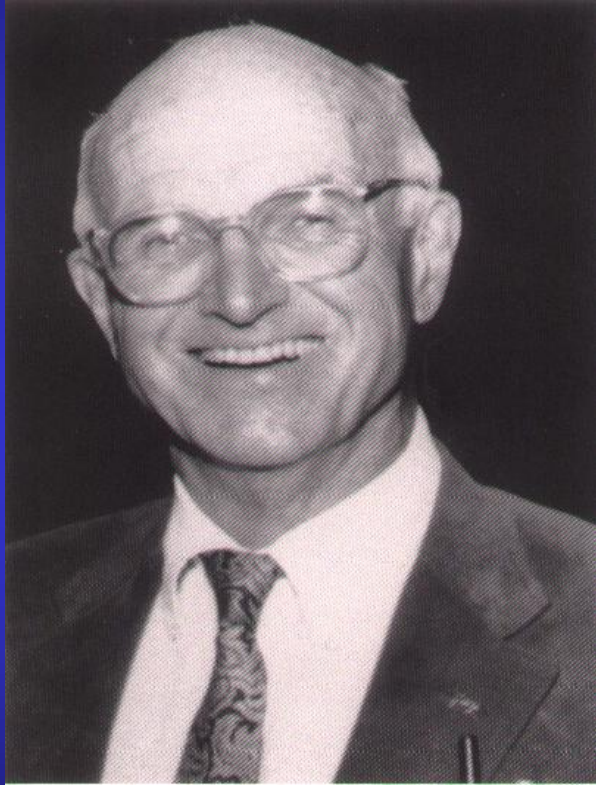
Historie transplantace ledvin

- **1902 E. Ullmann, Wien: heterotopická autologní Tx ledviny u psa (na krční cévy). Dobrá funkce, vylučování moči, pes přežil dobře výkon**
- **1906 E. Unger, Berlín: xenotransplantace u ženy se selháním ledvin- dvě opičí ledviny. Konzilia se tehdy zúčastnil ředitel berlínské zoologické zahrady. Výsledkem byla ovšem hyperakutní rejekce, pacientka později zemřela**

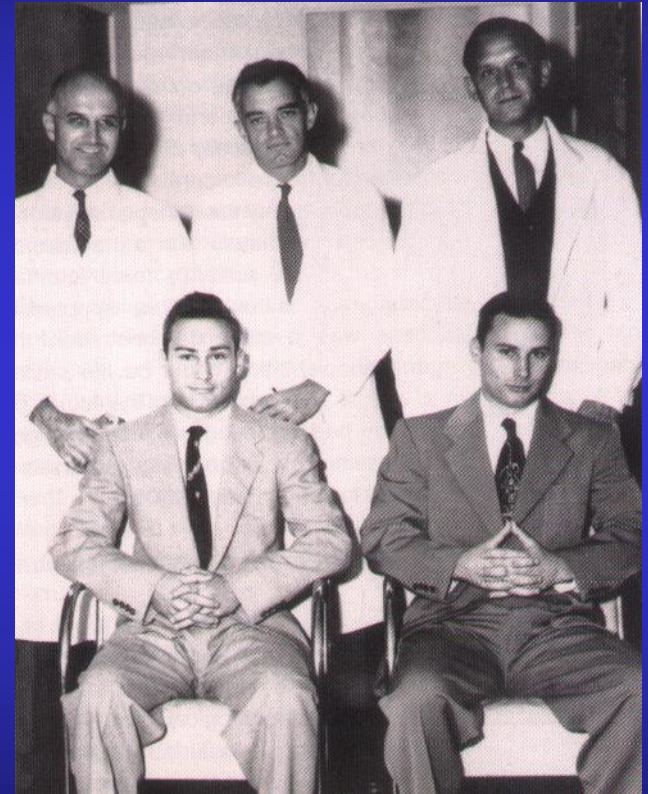
První transplantace na světě

Ledvina mezi jednovaječnými dvojčaty

(1954)



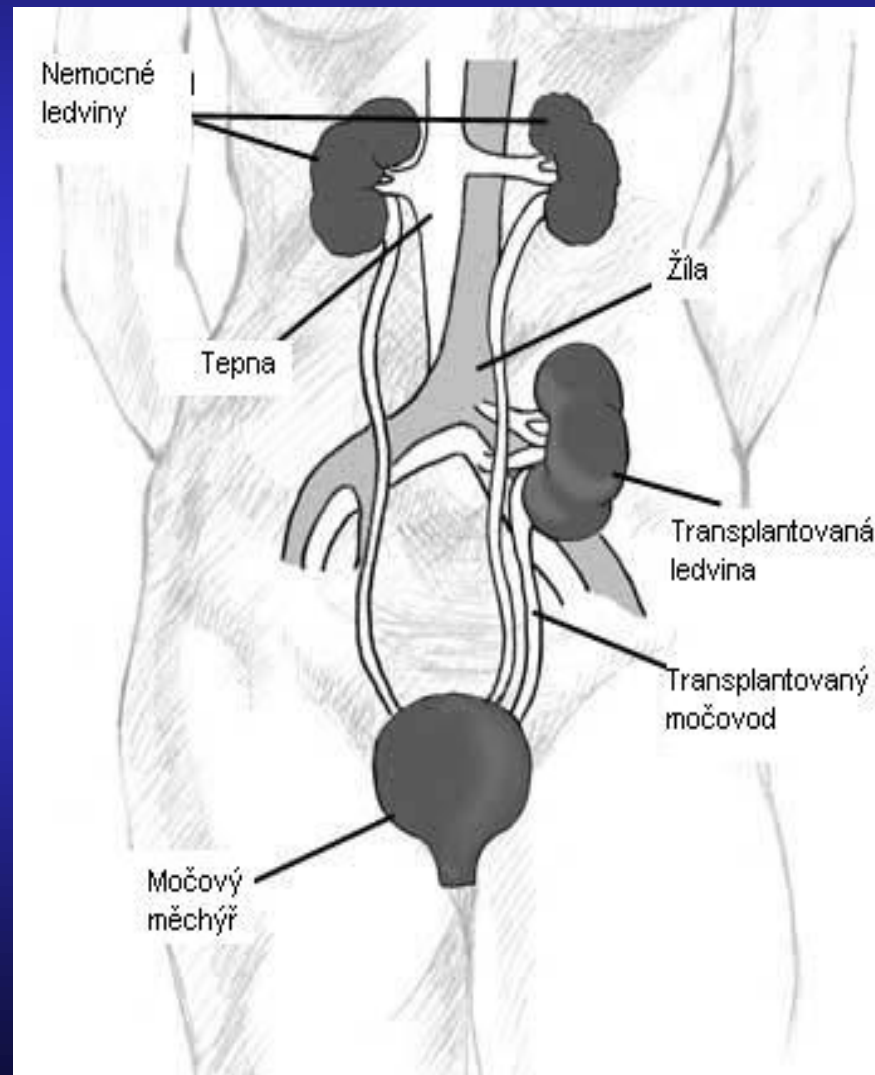
Joseph E. MURRAY (* 1919)
Hospital Boston, USA



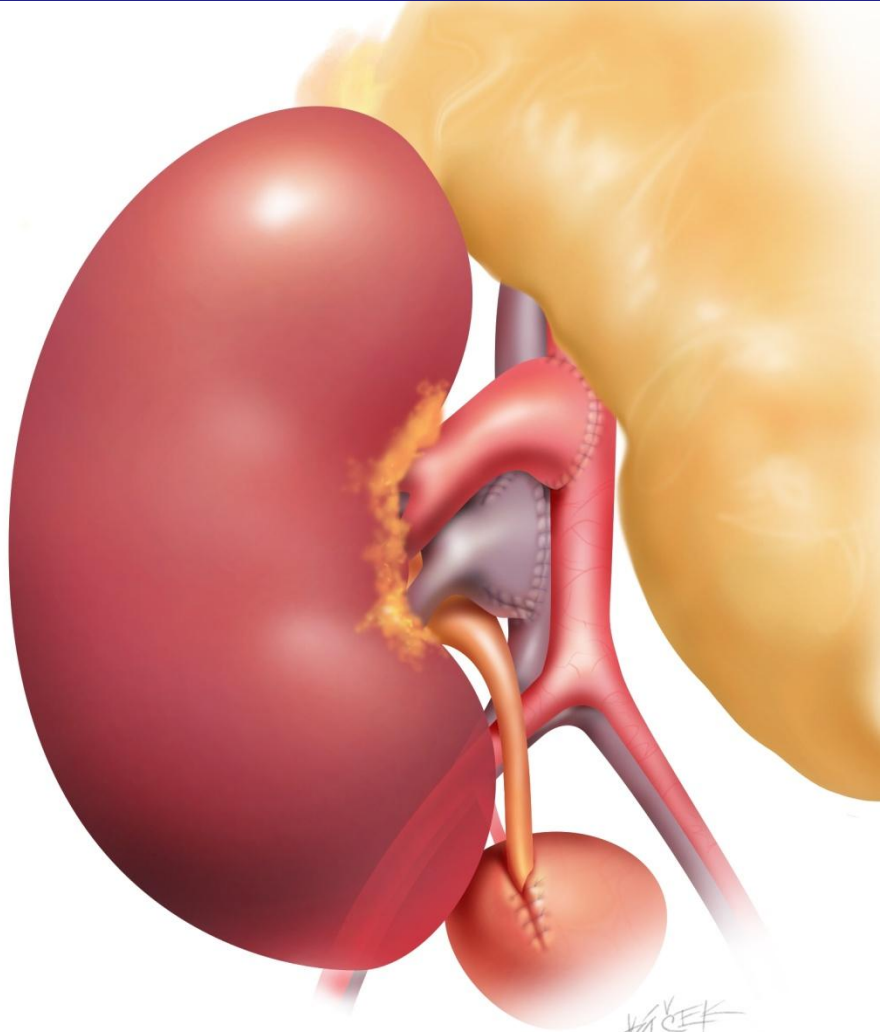
Peter Brent Brigham

Nobel Price in Medicine 1990

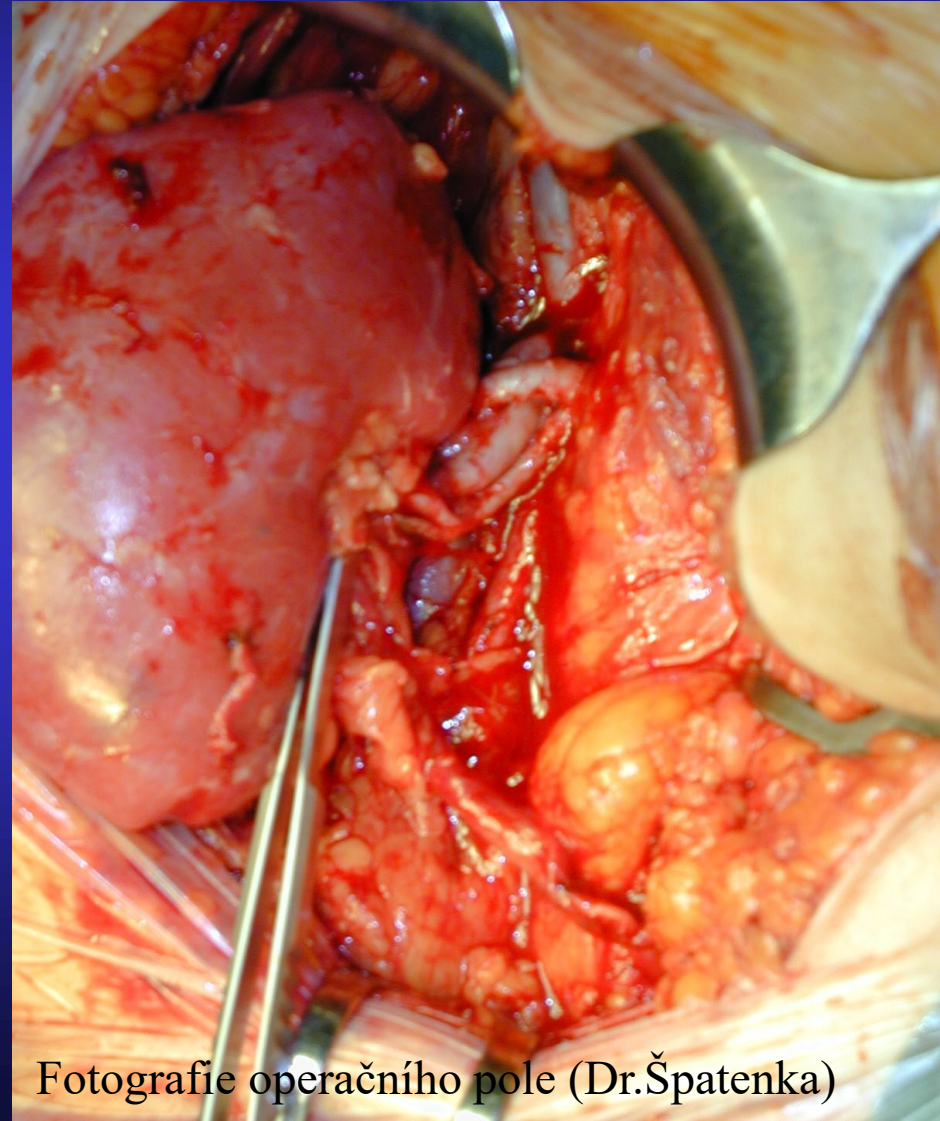
Transplantace ledviny- umístění štěpu



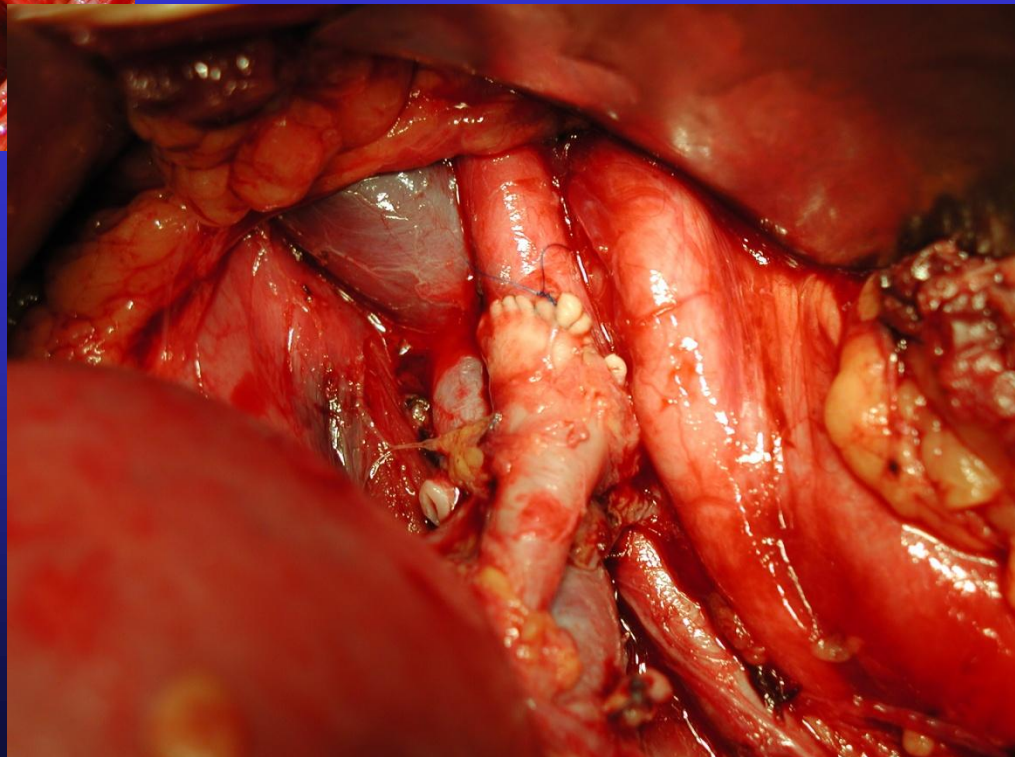
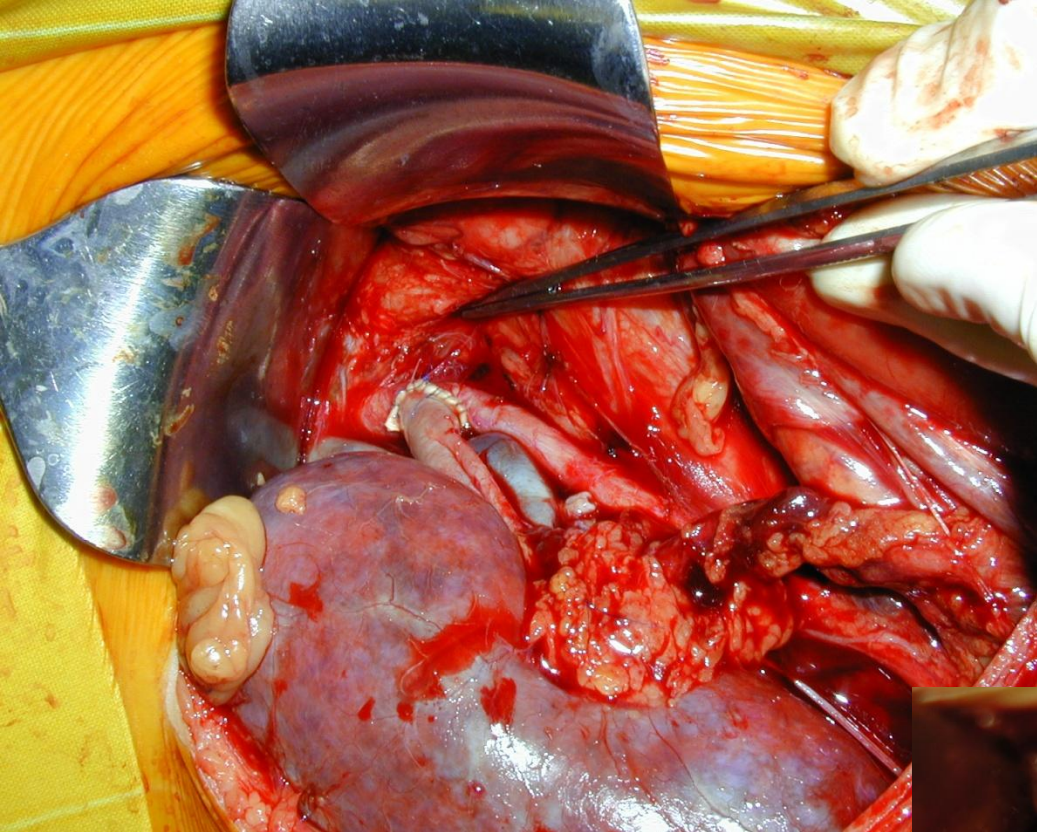
Transplantace ledviny **dospělého dárce** **u malého dítěte** - cévní anastomózy



Ilustrační obrázek



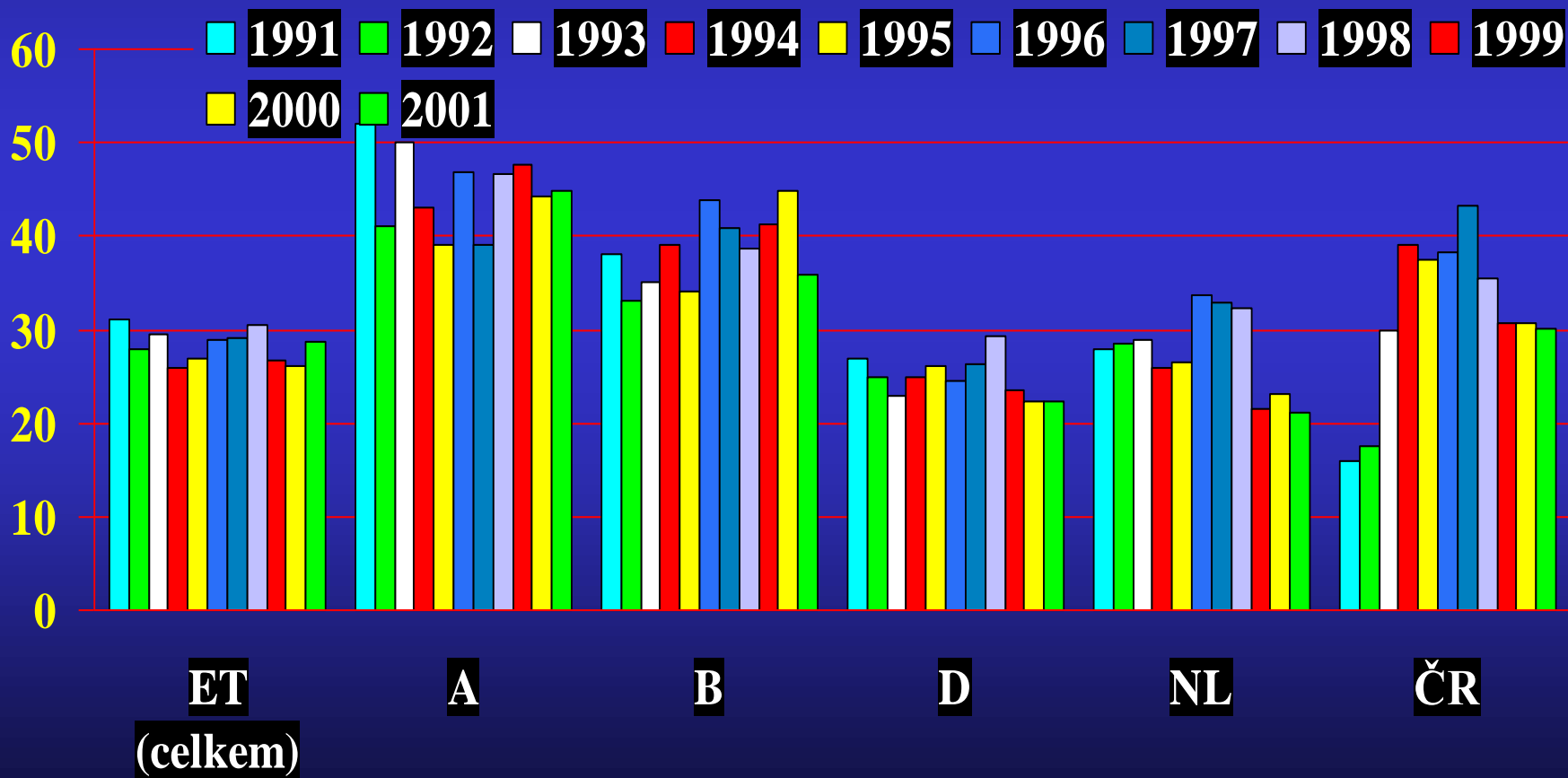
Fotografie operačního pole (Dr. Špatenka)



TRANSPLANTACE LEDVINY

/ 1 mil. obyvatel

Eurotransplant a ČR 1991 – 2001



Transplantace orgánů -ČR

- **Kadaverosní dárce celkem - 211**
(plus 20% oproti 2003)

- **Výkony:**

- **Ledviny: 442**
- **Játra 82**
- **Srdce 48**
- **Pankreas 25**
- **Celkově vzrůst všech Tx o 12%**

»

Pokorná E, 2005



„Transplants are a great step forward in science’s service of man, and not a few people today owe their lives to an organ transplant.“

***John Paul II
Rome, August 29, 2000***



Důležitá role církví při odběru cadaver-, living donors

- **Heslo na samolepkách- pro zdravotnická
zařízení i laiky**
- **Do not take your organs to the
heaven!**
- **The heaven knows!**
- **We need them here!**

Z historie transplantací ledvin u dětí v České republice

- **22.6. 1977**
 - první transplantace ledviny u dítěte v Československu
 - IKEM Praha - Krč
- **24.11. 1981**
 - první dítě transplantované ve Fakultní nemocnici v Praze - Motole
 - Prof. Kočandrle, Dr. Špatenka
 - 15 letý chlapec s oboustrannou hypoplázií ledvin

Tým pracovníků pro dětskou dialýzu a transplantace ledvin

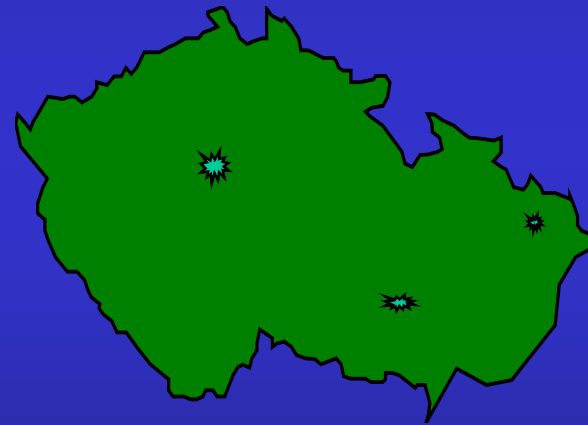


- dětští nefrologové
- dětští urologové
- cévní chirurg
- dialyzační sestry
- dětský psycholog, antropolog, dietní sestry, učitelky, sociální pracovnice

Dětská dialyzační a transplantační centra v ČR

3 dětské dialýzy

1. Praha - Motol
2. Brno
3. Ostrava



1 dětské transplantační centrum

Praha - Motol

Transplantace ledvin u dětí v býv.Československu a v České republice (1977 – 17.6.2016)

Celkový počet:	n = 272 (17x reTx)
Průměrný věk příjemce:	12.3 let (1.9 - 20.2)
Průměrná hmotnost:příjemce	36.4 kg (<u>10.0</u> – 108.0 kg)
Průměrný věk dárce:	26.1 let (3 – 58 let)
Průměrná čekací doba na čekací listině:	6.4 měsíce = 193 dní (7 dní - 54 měs.)

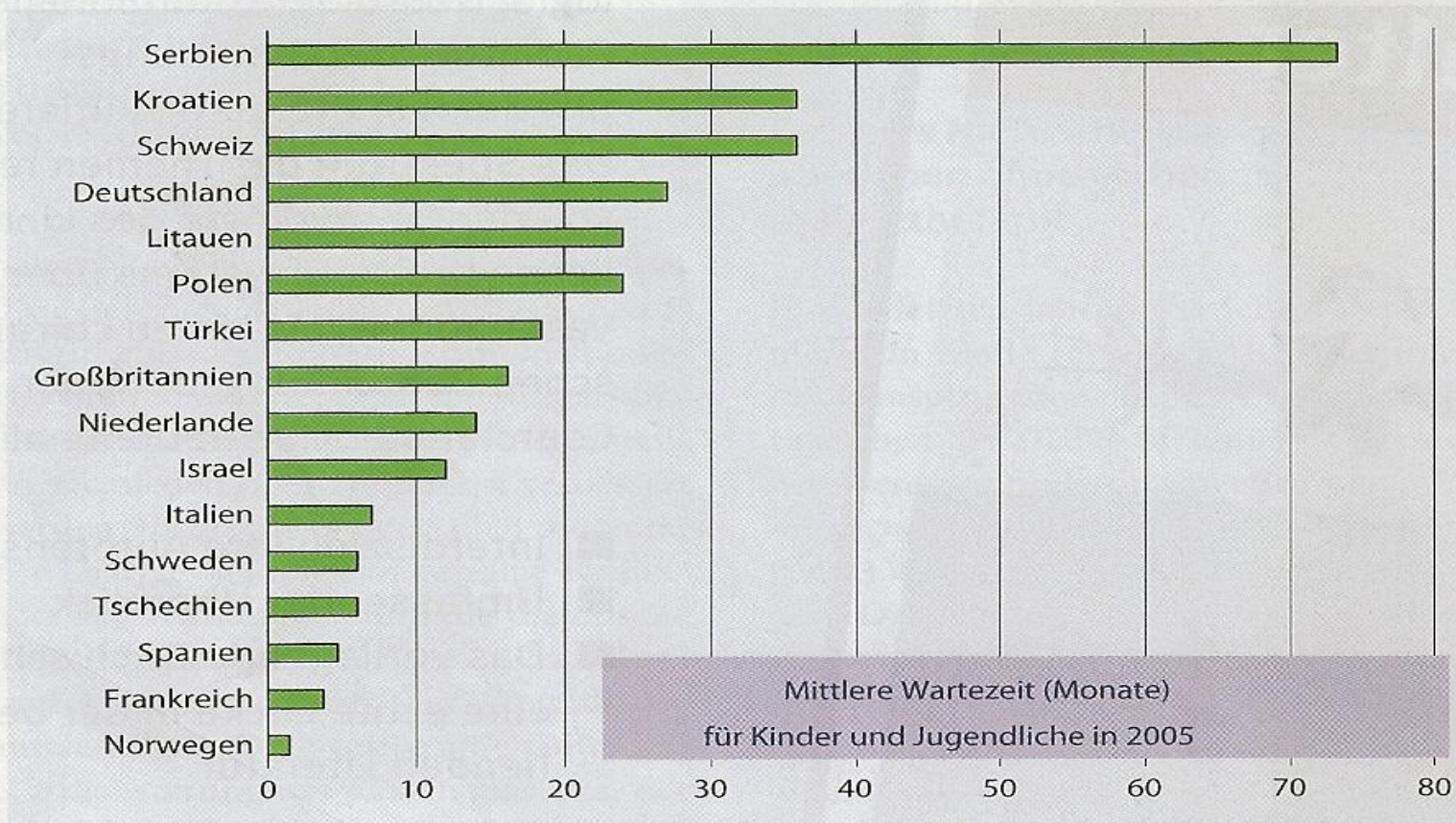
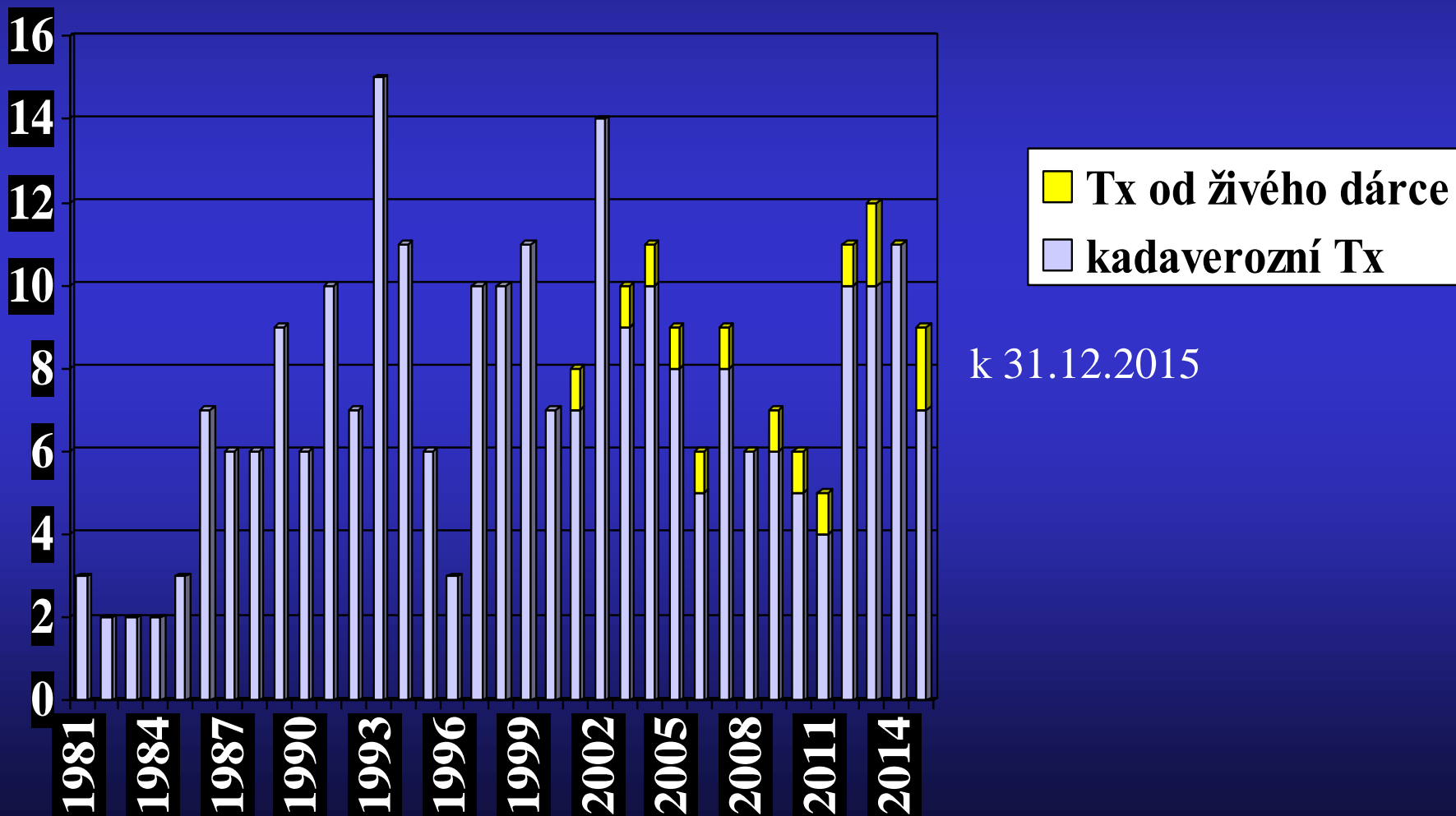


Abb. 2 ▲ Mittlere Wartezeit auf ein Nierentransplantat für pädiatrische Empfänger nach einer Umfrage der European Society for Paediatric Nephrology aus dem Jahr 2005

12.května 2007: **200. transplantace ledviny u dítěte v ČR** *5-letý chlapec s vrozenou uropatií (retransplantace)*



Počty transplantací ledvin u dětí ve FNM v jednotlivých letech



Preemptivní transplantace (Tx bez předchozí dialýzy)

Od r. 1977: celkem **18** dětí (**7 %**)

V letech 2013-2016: 10/28 dětí (**36 %**)

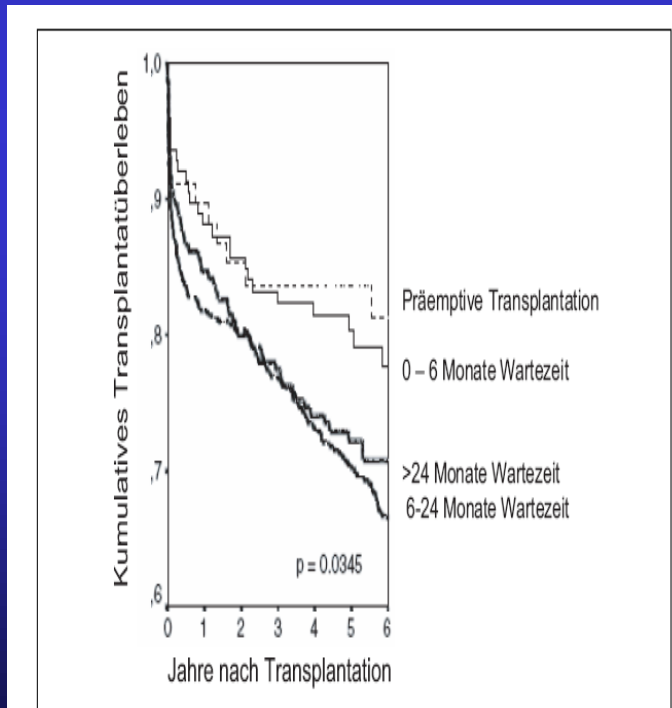


Abb. 2: Einfluss der Dauer der Dialysetherapie auf das Nierentransplantatüberleben bei pädiatrischen Empfängern innerhalb von Eurotransplant, die das Organ eines Verstorbenenspenders erhielten. Modifiziert nach (6)

Primary Transplants	NAPRTCS 2014	N	%
Total Primary Transplants		9610	100.0
Preemptive		2358	24.5

**Jak dlouho žijí
děti po transplantaci ledviny ?**

Přežívání pacientů (2006-2015)



Doba po transplantaci (dny)

(roky: 1

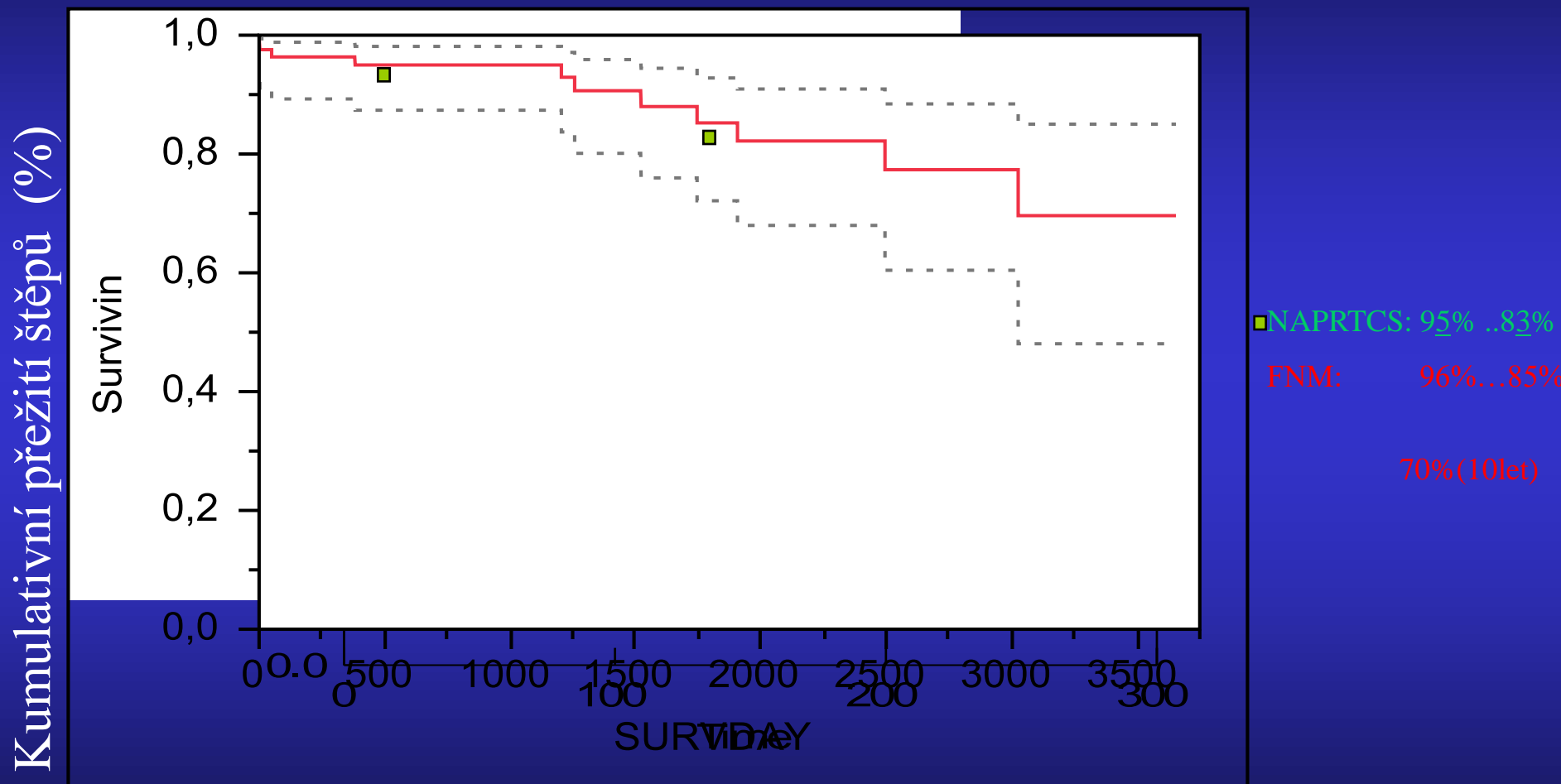
5

10)

**Jak dlouho fungují
transplantované ledviny ?**

Přežívání štěpů (2006-2015)

Survival Plot



Doba po transplantaci (dny)

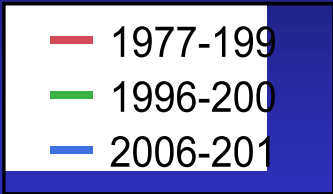
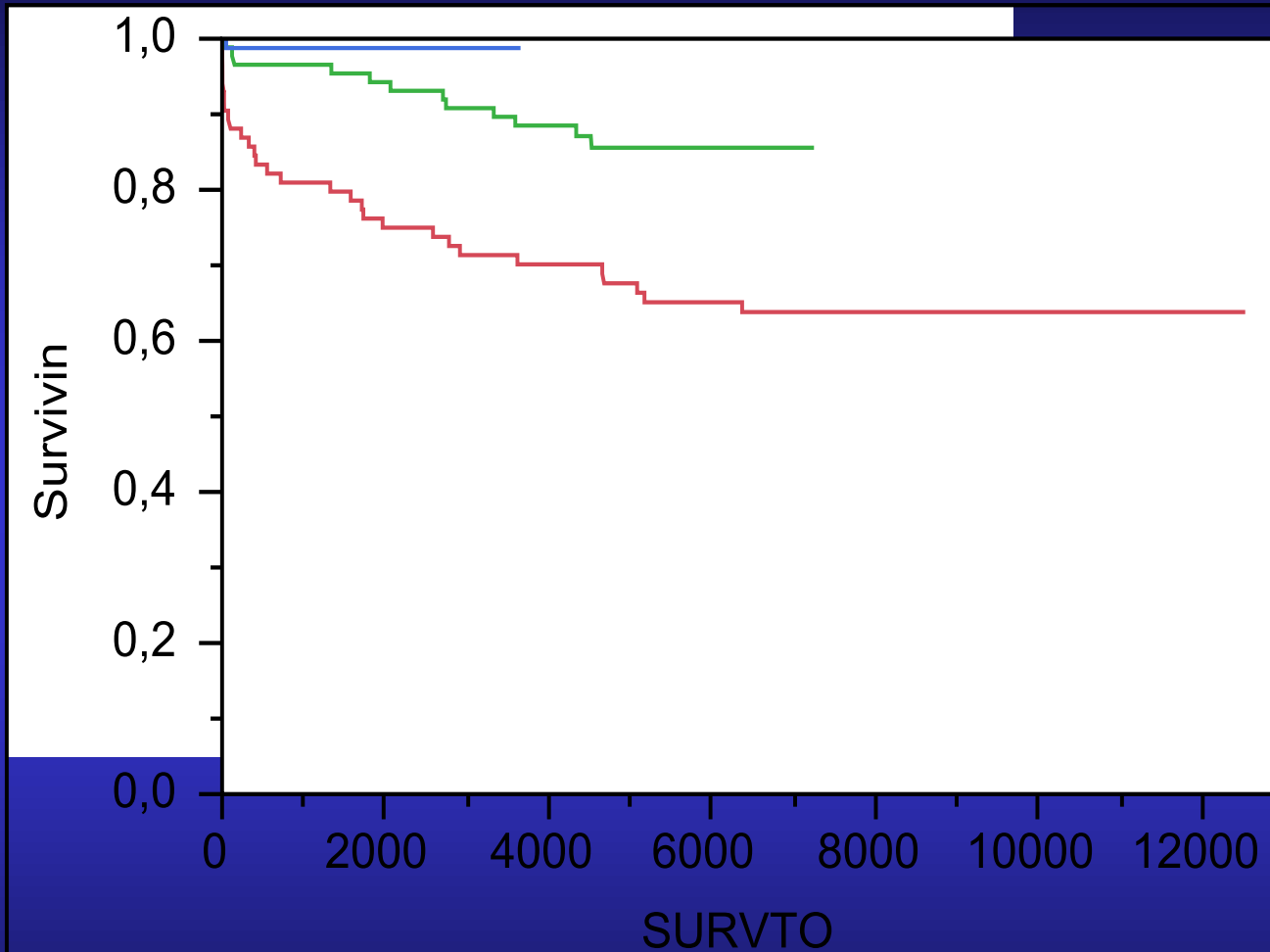
(roky: 1

5

10)

Přežívání pacientů (různé éry)

Kumulativní přežití pacientů (%)

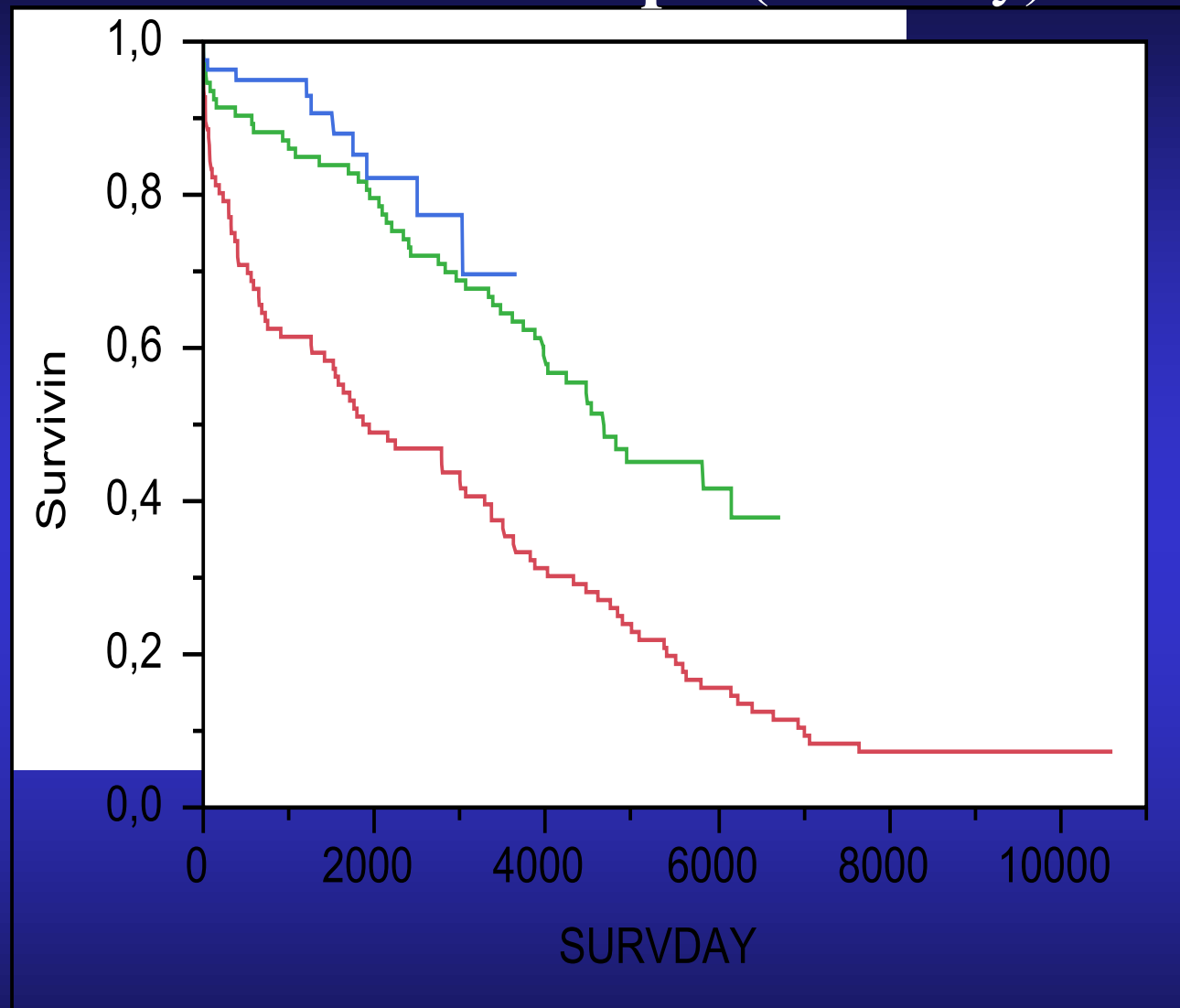


2005 vs. 1995: $p < 0.0001$
2015 vs. 2005: NS

Doba po transplantaci (dny)

(roky: 1 5 10 20 30)

Přežívání štěpů (různé éry)



Doba po transplantaci (dny)

(roky: 1 5 10 20 30)

Transplantace ledvin u dětí ve FN Motol aktuální stav

Primární imunosuprese:

trojkombinace

Takrolimus

+ Mykofenolát mofetil

+ steroidy

Transplantace ledvin u dětí ve FN Motol aktuální stav transplantovaných dětí

Počet dětí s funkčním štěpem (k 31.12.):

n = 50

průměrný S-kreatinin 124 $\mu\text{mol/l}$ (52 – 278)

aktuální imunosuprese:

Takrolimus (n=43) / Cyklosporin (n=2)

Mykofenolát (n=40) / Azathioprin (n=5)

steroidy (n=44)

+ Sirolimus (n=9)

Děti s funkčním štěpem (n = 50)

komplikace:

arteriální hypertenze 90 %

-průměrný počet antihypertenziv 2.8 / pacienta

infekce 80 %

– nejčastěji močové 50 %

akutní rejekce (1 nebo více) 34 %

- kortikosenzitivní 25 %

- kortikorezistentní 9 %

komplikace:

akutní rejekce

8 - 11 % dětí v prvních 6 měsících po Tx

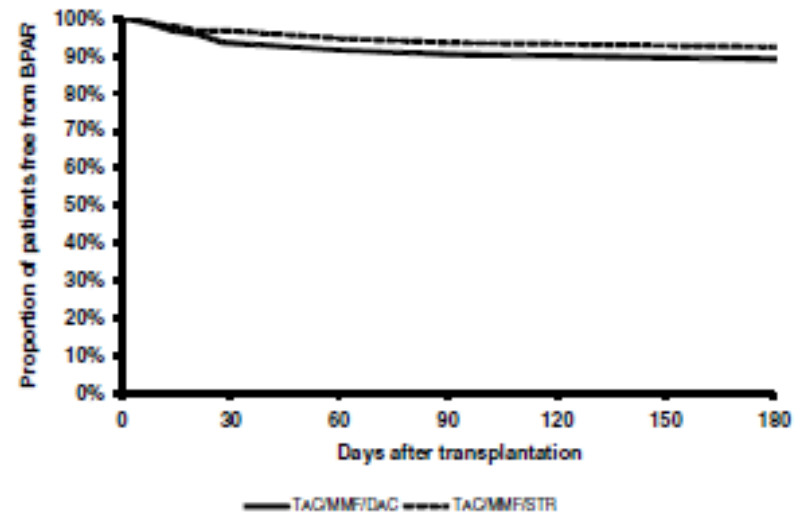


Figure 3: Estimated rate of patients free from biopsy-proven acute rejection. The estimated rate of patients free from BPAR was 89.2% in the TAC/MMF/DAC group and 92.3% in the TAC/MMF/STR group (Kaplan–Meier method). The difference between the groups at the end of 6 months was -0.02 ($p = 0.46$, Wilcoxon–Gehan test [95% CI -0.107 – 0.063]).

A Randomized Trial to Assess the Impact of Early Steroid Withdrawal on Growth in Pediatric Renal Transplantation: The TWIST Study

R. Grenda^{a,*}, A. Watson^b, R. Trompeter^c,
B. Tönshoff^d, J. Jaray^e, M. Fitzpatrick^f,
L. Murer^g, K. Vondrak^h, H. Maxwellⁱ,
R. van Damme-Lombaerts^j, C. Loirat^k, E. Morl^l,
P. Cochat^m, D. V. Milfordⁿ, M. Brown^o

significantly aided growth at 6 months more so in pubertal than prepubertal children. This was accompanied by significantly better lipid and glucose metabolic profiles without increases in graft rejection or loss.

Key words: Early steroid withdrawal, linear growth

Dlouhodobé sledování a režim dětí po transplantaci ledviny

- Ambulantní kontroly á 1 měsíc v transplantačním centru
- Normální školní docházka
- Fyzické aktivity bez omezení (ve škole i mimoškolní aktivity, Sportovní klub dialyzovaných a transplantovaných + Světové sportovní hry pro transplantované děti)

Transplantace ledvin u dětí v ČR

Závěry

- Transplantace ledviny je **konečným cílem léčby** dětí s **chronickým selháním ledvin** (delší přežívání, lepší kvalita života, nižší náklady).
- Výsledky transplantací ledvin u dětí v České republice jsou **srovnatelné** s vyspělými západoevropskými a severoamerickými státy (Německo, Rakousko, NAPRTCS, UNOS).
- Nejčastějšími **komplikacemi** po transplantaci jsou arteriální hypertenze, infekce, klesá výskyt rejekcí.
- Od roku 2001 jsou v ČR u dětí prováděny také transplantace ledvin od **žijících dárců** (rodiče).
- V posledních letech je snaha o provádění **preemptivních** transplantací (lepší výsledky).
- Cílem léčby CHSL transplantací je nejen přežití pacienta, ale také **dobrá kvalita jeho života**.