

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK V PLZNI**

**1. Interní klinika FN Plzeň**

**studijní obor: Vnitřní nemoci**



**MUDr. Lukáš Kielberger**

**INFEKČNÍ KOMPLIKACE PŘI CHRONICKÉM SELHÁNÍ LEDVIN**

**INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CHRONIC RENAL FAILURE**

**Dizertační práce**

**Školitel: Doc. MUDr. Jaromír Eiselt , PhD.**

**Plzeň 2014**

## Poděkování

Poděkování patří v první řadě mému školiteli doc. MUDr. Jaromírovi Eiseltovi, PhD. za odborné vedení v průběhu studia, všestrannou pomoc a podporu při tvorbě doktorské disertační práce. Zvláštní poděkování zasluhuje vedoucí nefrologického pracoviště 1. Interní kliniky LF UK v Plzni doc. MUDr. Tomáš Reischig, PhD. za vytváření tvůrčího prostředí v rámci celého nefrologického týmu, za všestrannou podporu a odbornou supervizi. Také bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Martinu Matějovičovi, PhD., který jako přednosta 1. Interní kliniky LF UK v Plzni vytvořil optimální podmínky k mému postgraduálnímu studiu.

## Obsah

Poděkování .....	2
Abstrakt .....	4
Úvod .....	5
1. Obecná část .....	7
1.1 Epidemiologie a rizikové faktory infekčních komplikací u pacientů s chronickým selháním ledvin .....	7
1.2 Nejčastější infekční komplikace u nemocných se selháním ledvin .....	9
1.2.1 Respirační infekce.....	9
1.2.2 Uroinfekce .....	10
1.2.3 Katetrová infekce.....	12
1.2.4 Peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou.....	15
1.2.5 Cytomegalovirová infekce u nemocných po transplantaci ledviny.....	17
1.2.6 Chřipková infekce u pacientů se selháním ledvin .....	19
1.2.7 Metabolismus železa u nemocných se selháním ledvin a jeho vztah k inflamaci .....	21
2. Praktická část.....	24
2.1 Farmakoekonomické aspekty jednotlivých profylaktických režimů cytomegalovirové infekce u pacientů po transplantaci ledviny .....	24
2.1.1 Východiska a cíle .....	24
2.1.2 Metodika .....	24
2.1.3 Výsledky.....	28
2.1.4 Diskuze.....	33
2.1.5 Závěr .....	35
2.2 Analýza rezpozitivity na chřipkovou vakcinaci s přihlédnutím k parametrům inflamace a parametrům metabolismu železa .....	36
2.2.1 Východiska a cíle .....	36
2.2.2 Metodika .....	36
2.2.3 Výsledky.....	38
2.2.4 Diskuze.....	42
2.2.5 Závěr .....	45
3. Reference .....	47
4. Přílohy.....	59
4.1 Prohlášení autora .....	59
4.2 Identifikační záznam.....	60
4.3 Seznam publikací autora .....	61

## Abstrakt

### INFEKČNÍ KOMPLIKACE PŘI CHRONICKÉM SELHÁNÍ LEDVIN

Infekce představují významný problém v populaci s chronickým onemocněním ledvin, jsou asociovány s vysokou morbiditou i mortalitou. Dizertační práce vznikla na nefrologickém pracovišti I. Interní kliniky LF a FN Plzeň, které se dlouhodobě věnuje studiu souvislostí mezi renální dysfunkcí, infekcí, inflamací a imunitou. Obecná část podává přehled nejčastějších infekčních problémů v kohortě nemocných s postižením ledvin. Praktická část má dva oddíly. První studie obsahuje rozbor problematiky cytomegalovirové (CMV) infekce po transplantaci ledviny, a to z hlediska jejích farmakoekonomických dopadů. Druhá práce se věnuje imunitní odpovědi dialyzovaných osob na chřipkovou vakcínu.

Cílem první práce bylo posouzení ekonomických aspektů 4 různých přístupů k CMV infekci u pacientů v prvním roce po transplantaci ledviny. Provedli jsme post-hoc analýzu 2 randomizovaných studií z našeho pracoviště s výpočtem přímých nákladů vynaložených v souvislosti s CMV infekcí při profylaxi valacyklovirem, ganciklovirem, preemptivní léčbě a zcela bez profylaxe (wait and treat). V analýze senzitivity jsou pak modelovány situace při změně cen farmakoterapie či diagnostiky CMV. Dle výsledné analýzy je profylaxe valacyklovirem v současných podmínkách ekonomicky nejvýhodnější léčbou ve srovnání s profylaxí ganciklovirem, preemptivním podáváním valgancikloviru a wait and treat strategií. S ohledem na extrémní náklady spojené s léčbou CMV nemoci je wait and treat strategie ekonomicky nejméně efektivní, a to ve všech modelovaných situacích.

V druhé práci se zabýváme problematikou odpovědi na očkování proti chřipce u dialyzovaných nemocných v porovnání s kontrolní skupinou. Jde o multicentrickou studii, která sledovala responzi na chřipkovou vakcínu a paralelně hodnotila vztah tvorby protilátek k markerům inflamace a metabolismu železa hemodialyzovaných osob a obecné populace bez onemocnění ledvin.

I přes nižší intenzitu imunitní odpovědi na chřipkovou vakcínu u hemodialyzovaných osob nebyl prokázán rozdíl v postvakcinační séroprotekcí v porovnání s kontrolní skupinou. Vakcinaci u dialyzovaných osob nadále považujeme za smysluplný nástroj prevence chřipkové infekce. Naše práce prokázala nízkou hladinu albuminu a transferrinu, vysokou hladinu interleukinu 6 a ferritinu jako potenciální markery nedostatečné imunitní odpovědi. U těchto pacientů bude v budoucnu třeba posoudit přínos alternativních způsobů očkování.

## Abstract (English)

### INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Infections represent a serious problem in chronic kidney disease (cohort and they are) associated with significant morbidity and mortality. The thesis originated in the nephrology division of the Department of Internal Medicine I., Charles University Teaching Hospital and Medical Faculty in Pilsen, an institution with a long standing research activity in the field. In the theoretical part of this work, a general summary of infectious complications in chronic kidney disease population is presented. The other part of this work presents results of our research dealing with pharmaco-economical aspects of cytomegalovirus infection and finally our results in the field of influenza vaccination.

The Aim of the first presented work was to evaluate the cost impact of four different strategies for prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation. We provide post hoc analysis of 2 randomized studies performed in our department and calculating direct CMV-related expenses using valacyclovir prophylaxis, ganciclovir prophylaxis, preemptive valganciclovir treatment and deferred therapy. To simulate the impact of varying prices of pharmacotherapy or diagnostic procedures, a sensitivity analysis was performed. With respect to our results, valacyclovir prophylaxis is the most cost-effective strategy compared with ganciclovir prophylaxis, valganciclovir preemptive therapy or deferred therapy. Deferred therapy is the most expensive strategy for CMV management due to excessive burden of CMV disease under current reimbursement policy and also in all modelled situations.

In the second presented work, results of our research evaluating influenza vaccine immune response in hemodialysis patients and control group are reported. We present a multicentric study investigating influenza vaccine immune response and its relation to inflammatory and iron metabolism markers in hemodialysis patients and control group without chronic kidney disease.

Despite lower intensity of vaccination immune response in hemodialysis patients, no significant difference was found in postvaccination seroprotection in hemodialysis patients compared to control group. Influenza vaccination in hemodialysis patients remains a reasonable tool for influenza prevention. Our results show low albumin and transferrin levels, high interleukin 6 and ferritin levels as potential markers of poor vaccination immune response. In these patients, alternative vaccination strategies should be considered.

## Úvod

Prevalence chronického onemocnění ledvin v posledních letech narůstá. Chronické onemocnění ledvin (CKD) je asociováno s výrazně vyšším výskytem infekčních komplikací v porovnání s běžnou populací a je jedním z hlavních faktorů morbidity a mortality. U pacientů s CKD představuje infekce druhou nejčastější příčinu smrti (po úmrtí z kardiovaskulárních příčin). Dle dat z velkých registrů je počet hospitalizací pro pneumonii trojnásobně vyšší u pacientů s CKD, analogicky je trojnásobný počet hospitalizací pro močové infekce a čtyřnásobný pro bakterémii obecně v porovnání s běžnou populací bez CKD.

Cíle této práce je analyzovat problematiku infekcí u pacientů se selháním ledvin, zabývat se možnostmi prevence a jednotlivými aspekty profylaxe proti specifickým infekcím. Obecná část představuje obecný přehled infekční problematiky u nemocných s chronickým selháním ledvin. Praktická část pak ukazuje výsledky naší práce, týkající se problematiky chřipkových infekcí u dialyzovaných nemocných a cytomegalovirové infekce u nemocných po transplantaci ledvin.

## 1. Obecná část

### 1.1 Epidemiologie a rizikové faktory infekčních komplikací u pacientů s chronickým selháním ledvin

Data z velkých registrů jednoznačně ukazují na vyšší riziko infekčních komplikací s nutností hospitalizace u kohorty nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Infekce se dostává do popředí jako častá příčina smrti u této populace.

V analýze porovnávací infekční riziko se zdravou populací je riziko hospitalizace z infekční příčiny vyšší o 37% u populace s poklesem glomerulární filtrace na 45-60 mL/min a dokonce o 64% vyšší u pacientů s poklesem glomerulární filtrace na 15-45 mL/min [1]. U pacientů s terminálním selháním ledvin toto riziko dále stoupá.

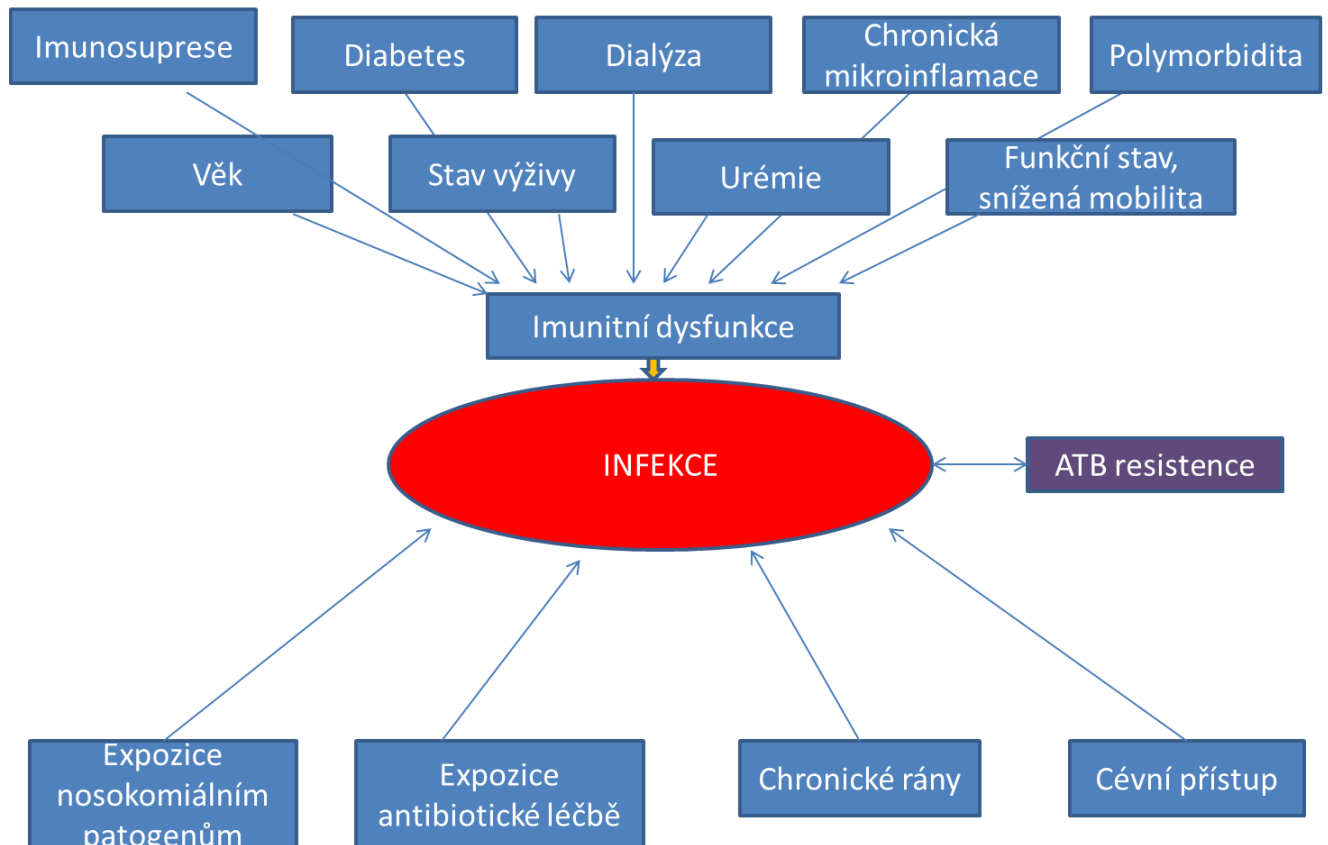
Jedním z nejrozsáhlejších registrů je United States Renal Data System (USRDS), jehož dlouhodobé analýzy ukazují infekce jako příčinu smrti u 15% všech úmrtí. Analýza stejného registru ukazuje na významně vyšší mortalitu v případě sepse u pacientů s ESRD, a to 100 až 300- násobně vyšší mortalitu u dialyzovaných pacientů a 20-ti násobně vyšší mortalitu v případě sepse u pacientů po transplantaci ledviny ve srovnání s obecnou populací. Vyšší mortalitu v případě sepse můžeme sledovat v populaci diabetiků s ESRD [2].

Hlavním důvodem vysoké rizikovosti populace se selháním ledvin je imunitní dysfunkce. Je bohatá úroveň důkazů poukazujících na souvislost poruch vrozené i získané imunity u nemocných s chronickým selháním ledvin a vysokého výskytu infekcí v této populaci.

Na jedné straně stojí hypercytokinémie coby typický nálezný u nemocných s chronickým selháním ledvin. Tato je důsledkem retence proinflamatorních cytokinů v důsledku jejich snížené eliminace ledvinami a současně zvýšené novotvorby vlivem přítomnosti uremických toxinů, oxidačního stresu, komorbidit a vlastní dialýzy. Na druhé straně studie in vitro i in vivo prokazují defektní maturaci buněčných složek imunitního systému a stejně tak i porušenou expresi zásadních signálních molekul u nemocných se selháním ledvin. Th1 lymfocyty mají zásadní význam v regulaci imunitní odpovědi. Th1 lymfocyty produkují řadu proinflamatorních cytokinů (TNF-alfa, IL-12, interferon alfa) a jsou odpovědné za regulaci makrofágů a neutrofilů, Th2 lymfocyty produkují IL-4 a IL-5 a vstupují do regulace protilátkové odpovědi. Rovnováha mezi úrovní Th1 a Th2 hraje roli v urychlení aterosklerotických procesů [3]. U peritoneálně dialyzovaných pacientů je prokázána alterace vyžívání Th1 i Th2 podskupiny T-lymfocytů, u hemodialyzovaných nemocných naproti tomu není tato porucha tak výrazně vyjádřena, ale i přesto je porušena rovnováha na úrovni Th1 a

Th2 buněk [4, 5]. Přítomnost urémie, resp. uremických toxinů, snižuje schopnost prezentace antigenu u antigen prezentujících buněk cestou alterace na úrovni kostimulačních molekul a snížené exprese toll like receptoru [6]. Zmíněná alterace T i B lymfocytární odpovědi vysvětluje sníženou responzi na vakcinaci u nemocných se selháním ledvin.

Graf 1.



Kromě defektní imunity k vyšší náchylnosti k infekcím u nemocných se selháním ledvin do rizikového profilu přispívají komorbidity a vlastní příčina selhání ledvin a současně i metoda náhrady funkce ledvin.

Přítomnost dialyzačního katetru zvyšuje riziko bakterémie 7.64 x ve skupině hemodialyzovaných pacientů. Dalším logickým rizikovým faktorem je imunosupresivní léčba [7]. Z velkých zmíněných prospektivních analýz nevyplývá věk či přítomnost diabetu jako signifikantní rizikový faktor rozvoje bakterémie, ačkoliv figuruje na hranici statistické významnosti. Jednoznačně je třeba brát v úvahu zranitelná místa vyplývající z vlastní příčiny selhání ledvin, ať už se jedná o pokročilé pozdní komplikace diabetu, chronické rány, přítomnost ledvinných cyst coby infekčních fokusů, či anomálie močového systému.



## 1.2 Nejčastější infekční komplikace u nemocných se selháním ledvin

### 1.2.1 Respirační infekce

Infekce dolního respiračního traktu představují závažný problém v populaci pacientů se selháním ledvin. Pneumonie představují 25% podíl všech infekcí u dialyzovaných nemocných [8]. Z rozsáhlé analýzyUSRDS vyplývá incidence pneumonie 27 % u dialyzovaných pacientů (29% u hemodialyzovaných a 18.2% u peritoneálně dialyzovaných), 42% z těchto stavů si pak vyžádá hospitalizaci. Jako významné rizikové faktory je třeba brát v úvahu zejména preexistující plicní onemocnění- (chronická obstrukční plicní choroba), věk a obezitu [9]. Mortalita pneumonie je dle registrových dat 14-16 x vyšší v porovnání s běžnou populací. [10]. Nejčastější příčinou je komunitní pneumonie s původcem *Streptococcus pneumoniae*, dále pak sekundární bakteriální pneumonie v návaznosti na chřipkovou infekci [10]. Léčebně se přístup neliší oproti pacientům bez onemocnění ledvin. K dispozici je polyvalentní pneumokoková vakcína. Z rozsáhlých analýz vyplývá nižší hladina postvakcinačních protilátek, stejně tak i rychlejší pokles těchto protilátek v porovnání se zdravou populací. I přesto však je patrná asociace očkování s nižším mortalitním rizikem [11, 12]. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je doporučeno systematicky očkovat všechny pacienty s poklesem glomerulární filtrace pod 0.5 mL/s a stejně tak i nefropaty s přítomností dalšího rizikového faktoru (nefrotický syndrom, imunosupresivní léčba, diabetes) [13]. Doporučuje se tyto pacienty pravidelně přeočkovávat pravidelně po 5 letech.

U pacientů po transplantaci ledvin je roční mortalita v souvislosti s pneumonií trojnásobně vyšší než u běžné populace avšak stále pětinašobně snížena v porovnání s hemodialyzovanou populací [10]. Na tomto efektu se nejspíše uplatňuje vymizení uremického stavu po transplantaci, které vyváží i efekt imunosupresivní léčby. Výsledky je však třeba interpretovat se znalostí selekčních bias v rámci zmiňované analýzy. Ve stejné práci byla prokázána vysoká mortalita u skupiny peritoneálně dialyzovaných pacientů, která byla však nižší v porovnání s hemodialyzovanou populací.

S ohledem na narůstající incidenci tuberkulózy nelze na tuto infekci zapomínat. Mykobakteriální infekce představují celosvětový problém. Starší práce posuzující epidemiologii tuberkulózy prokazuje prevalenci v západní Evropě a Severní Americe menší než 20 případů na 100 000 obyvatel [14]. Skupina dialyzovaných pacientů je v tomto ohledu

považována za rizikovou. Relativní riziko výskytu tuberkulózy dle přehledných prací u dialyzovaných dosahuje celosvětově 6.9-56 násobku v porovnání s běžnou populací [15]. V případě tuberkulózy je velmi svízelná diagnostika vlastního onemocnění, neboť úvodní příznaky, jako je anorexie, ztráta hmotnosti, horečka mohou být přisuzovány projevům urémie. Navíc v dialyzované populaci je častější extrapulmonální či atypická manifestace onemocnění v porovnání s běžnou populací (38% vs. 4.5%) [15]. Přestože v našich podmínkách nepředstavuje tuberkulóza majoritní problém, s ohledem na vliv migrace a narůstající incidenci v rizikových regionech je třeba brát toto onemocnění vždy v úvahu.

### 1.2.2 Uroinfekce

Vyšší náchylnost k infekcím močových cest je ovlivněna vyšší incidencí obstrukce močových cest při podílu hyperplazie prostaty, lithiázy a nádory močových cest [16]. Klinická prezentace močové infekce u nemocných se selháním ledvin se zachovalou diurézou se významněji neliší v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Oproti tomu u pacientů anurických může diagnóza zavádět, neboť se může prezentovat systémovými známkami infektu a ne vždy pak dyskomfortem směřovaným do močového traktu. Specifickou skupinu tvoří pacienti s anomáliemi močového systému, polycystickou chorobou a samozřejmě pacienti se zavedeným močovým katetrem. Uroinfekce představuje nejčastější nozokomiální komplikaci u pacientů s chronickým selháním ledvin podstupujícím katetrizaci močového měchýře. Z analýz nozokomiálních infekcí u dialyzovaných nemocných představují uroinfekce 47 % nozokomiálních infekcí, u 91% z těchto pacientů byl pak rozvoj infekce vázán na předcházející katetrizaci močového měchýře [17].

Záchyt leukocyturie u dialyzovaných pacientů bez průkazu infekce je běžným nálezem. S přihlédnutím k výskytu sterilní pyurie je pozitivní prediktivní hodnota pyurie směrem k infekci močových cest značně snížena. Jednoznačně má ale nález pyurie vysokou negativní prediktivní hodnotu v souvislosti s uroinfekcí u dialyzovaných nemocných.

V publikovaných pracích je prokazována prevalence pyurie u 28-72% [18]. Její význam v rámci průkazu uroinfekce zůstává otazný při sporné korelaci se záchytem pozitivních kultivačních nálezů. [19]. Prevalence pyurie jednoznačně souvisí s reziduální diurézou. V publikované práci u dialyzovaných nemocných s diurézou pod 200 mL/24 hodin byl

potvrzena signifikantní leukocyturie u 66% subjektů ve srovnání s 16% u ne mocných s diurézou nad 500 mL/24 hodin [20]. Nález bakterurie v téže práci byl 59% vs. 21% subjektů. V klinické praxi u dialyzovaných nemocných je třeba se orientovat podle klinické pravděpodobnosti infektu a léčbu řídit dle kultivačních nálezů či dle epidemiologické situace v daném zdravotnickém zařízení.

Významný problém představují uroinfekce ve skupině nemocných po transplantaci ledviny, kde uroinfekce představují 47 % podílu ze všech infekčních komplikací [21] a je příčinou sepse po transplantaci v 31% [22].

Existuje celá řada rizikových faktorů - ženské pohlaví, urologická příčina selhání ledvin, diabetes, přítomnost katetru či ureterálních stentů, duální transplantace, agresivní imunosuprese, porucha vyprazdňování močového měchýře, předchozí záchyt asymptomatické bakterurie či souběžná CMV infekce. Uroinfekce po transplantaci ledviny není samolimitující událost. Retrospektivní analýza velkého souboru pacientů ukázala asociaci uroinfekce incidencí úmrtí či ztráty štěpu [23].

Klinická manifestace uroinfekce po transplantaci ledvin bývá často zastřena v důsledku imunosupresivní léčby a chirurgické denervace transplantátu, tudíž nelze diagnózu stavět na klasické prezentaci uroinfekce. Hlavním příznakem bývá horečka, asociovaná s leukocyturií a bakterurií, ne vždy však bývá provázena přítomností dysurických obtíží. Klinický obraz sepse může být někdy první manifestací pyelonefritidy transplantované ledviny. Doprovodným laboratorním nálezem je samozřejmě odpovídající močový nález s leukocyturií a někdy i mikrohematurii s elevací markerů zánětu. V kontextu s klinickým obrazem je třeba dále rozšířit diagnostiku o přídatné urologické vyšetřovací metody (sonografie, vyšetření postmikčního rezidua, urodynamické vyšetření atd).

Etiologicky převažují gramnegativní tyče, méně pak grampozitivní koky, kvasinky a BK virus [24].

Posttransplantační uroinfekce ovlivňuje funkci štěpu jak cestou lokálního i systémového zánětu, tak nepřímo aktivací CMV infekce či precipitací rejekce a v neposlední řadě i jizvením v návaznosti na proběhlou pyelonefritidu [25]. Dlouhodobý efekt proběhlé infekce na funkci a přežití štěpu je velmi diskutovaným problémem. Velké soubory a metaanalýzy však nenacházejí významnou asociaci uroinfekce s přežitím štěpu či samotných pacientů [25, 26].

Léčba spočívá v časném podání širokospektrých antibiotik zacílených proti grampozitivní i gramnegativní flóře s dalším zacílením dle dostupného mikrobiologického vyšetření. Další

opatření zahrnují odstranění katetrů či stentů. V případě časně uroinfekce do prvních 6 měsíců po transplantaci by měla antibiotická léčba trvat 10-14 dní. Délka léčby nekomplikované pozdní uroinfekce se uvádí 5-7 dní. Naproti tomu v případě komplikované uroinfekce se systémovými projevy je doporučována antibiotická léčba 10-14 dní. Rekurentní a relabující uroinfekce by pak měli být léčeny až 6 týdnů [25].

Kontroverzním tématem je asymptomatická bakterurie u pacientů po transplantaci ledviny. Dostupná prospektivní studie neukazuje benefit antibiotické léčby asymptomatické bakterurie s přihlédnutím k rozvoji pyelonefritidy štěpu či vlivu na hodnoty sérového kreatininu [27]. Naproti tomu existují práce ukazující subklinický vliv asymptomatické bakterurie na produkci proinflamatorních cytokinů, která může vést k dysfunkci štěpu [28]. Současná doporučení se k tomuto tématu nevyjadřují. Jednoznačně je doporučována léčba asymptomatické bakterurie u těhotných žen po orgánové transplantaci [25].

### 1.2.3 Katetrová infekce

Cévní přístup k hemodialýze je slabým místem, často zmiňovanou Achillovou patou dialyzovaných nemocných. Pojem katetrová infekce v širším slova smyslu zahrnuje infekci zevního ústí, infekci tunelu či bakterémii, která má nejvyšší klinický význam. Incidence infekcí narůstá v posledních desetiletích s narůstajícím využíváním hemodialyzačních. Přispělo k tomu rozšíření používání tunelizovaných centrálních žilních katetrů. Z rozsáhlé kanadské analýzy vyplývá prevalence užití dialyzačních katetrů 25%. Ukazuje se také, že více než 80% nemocných zahajuje dialýzu přes centrální žilní katetr [29]. Riziko sepse je v případě přítomnosti dialyzačního katetru 2-5 krát vyšší v porovnání s arteriovenózní píštělí [30]. Katetrové infekce, resp. sepse jsou spojeny s nárůstem morbidity a počtu hospitalizací a stejně tak i s nárůstem ekonomické zátěže [31]. Z retrospektivní analýzy vyplývají náklady na hospitalizaci a léčbu katetrové sepse vyčíslené na 23451 USD. [32]. Starší práce analyzovala ekonomickou náročnost katetrové sepse zvládnutou ambulantně, kde náklady činily 7-15000 USD [33]. Tyto ukazatele lze však obtížně aplikovat na naše podmínky, ale jednoznačně ukazují na vysokou ekonomickou náročnost této infekční komplikace.

Incidence katetrových infekcí se udává 0.6-6.5 epizod/1000 catheter days. Jako rizikové faktory infekce byly identifikovány: špatné hygienické návyky pacienta, dlouhé trvání

zavedeného katetru, neadekvátní dialýza, hypoalbuminémie, diabetes mellitus, imunokompromitace, a nosičství *Staphylococcus aureus* [31]. Lokalizace katetru hraje významnou roli v riziku infekce. Za nejrizikovější lokalizaci je obecně považováno užití femorální žíly, menší riziko rozvoje infektu je pak použití vnitřní jugulární a podklíčkové žíly [34-36]. Na druhou stranu správné zásady péče o katetr stírají pak rozdíl v riziku infekce v závislosti na lokalizaci katetru [37, 38].

V kulturačních nálezech dominují koaguláza negativní stafylokoky a *Staphylococcus aureus*. Dohromady tyto patogeny odpovídají za 40-80% katetrových infekcí, z nestafylokokových patogenů se jedná dále o enterokoky a gramnegativní tyče [39, 40]. Infekce *staphylococcus aureus* jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou [41]. Z těchto nálezů také vyplývá antibiotická strategie léčby katetrových infekcí zahrnující vankomycin v kombinaci s širokospektrým antibiotikem zacílením na gramnegativní flóru (gentamicin nebo ceftazidim).

Neexistují jednoznačná doporučení určující délku ponechání katetru. V tomto směru je třeba vzít v úvahu zvyklosti a epidemiologickou situaci daného pracoviště. V případě užití femorálního katetru je využití obecně udáváno pro jednotlivé dialýzy, maximálně však po dobu 7 dnů [36, 42]. Použití femorálního katetru by mělo být rezervováno pro pacienty upoutané na lůžko [43]. V případě využití jugulárních a podklíčkových katetrů je dokumentován nárůst infekčních komplikací již po 2 týdnech [34, 44], kdy dochází k nárůstu kolonizace biofilmu na implantovaném katetru. Při plánu využívání katetru déle než 2 týdny je vhodné zvážit implantaci tunelizovaného dialyzačního katetru [43]. Limitací využití tunelizovaných katetrů v akutní péči je však nemožnost predikovat vývoj potřeby dialýzy a stejně tak i klinicky nestabilní stav a probíhající infekce. V našem centru je zvykem výměna jugulárních katetrů po 10-14 dnech.

U netunelizovaných katetrů je v případě známek infekce kolem místa vstupu ihned indikováno vynětí katetru a zahájení intravenózní antibiotické léčby, stejně tak při systémových projevech bakterémie s klinickou suspekci na katetr coby zdroj infekce [34, 45].

V případě tunelizovaných katetrů je vynětí katetru indikováno v případech [45]:

- těžkého septického stavu s hemodynamickou nestabilitou
- při známkách metastatické infekce
- současné hnisavé infekci tunelu

- při přetrvávání febrilního stavu či pozitivitu hemokultur 72 hodin od zahájení cílené antibiotické léčby
- v případě infekce obtížně eradikovatelnými patogeny – *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, mykotické infekce, polyrezistentní kmeny.

Po vynětí tunelizovaného katetru je alternativou dočasný hemodialyzační katetr. Tunelizovaný dialyzační katetr pak je možné zavést po odeznění infekční symptomatologie a negativizace nálezů v hemokulturách.

Alternativním přístupem je výměna katetru po zavaděči či ponechání katetru in situ s použitím antibiotických katetrových zátek. Podmínkou výměny katetru po zavaděči je dobrá odpověď na zahájenou léčbu a absence infekčních symptomů po 48 hodinách při klinicky stabilním stavu nemocného a současně absence tunelové infekce. Délka antibiotické léčby se řídí klinickým stavem, zvoleným přístupem k zachování či zrušení katetru a zachycenými patogeny [45, 46]. U pacientů po vynětí katetru a současně při dobré klinické odpovědi je indikována antibiotická léčba po dobu 2-3 týdnů. Třítýdenní antibiotická léčba je doporučována při ponechání katetru současně s použitím antibiotických zátek. Při průkazu *Staphylococcus aureus* se doporučuje antibiotickou léčbu prodloužit na 4 týdny. Při průkazu metastatických infekčních komplikací je pak třeba antibiotickou léčbu prodloužit na dobu 6-8 týdnů.

V publikovaném přehledu byla ukázána úspěšnost užití antibiotických zátek v kombinaci se systémovou léčbou v 87-100% u gramnegativních infekcí, 75-84% u infekcí *Staphylococcus epidermidis* ale jen 40-45% úspěšnost u infekce *Staphylococcus aureus* [46]. Z tohoto zjištění vyplývá potřeba extrakce katetru v případě průkazu tohoto patogena. Samotná systémová antibiotická léčba při ponechání katetru in situ je spojena s malou úspěšností (32-37%) při vysokém výskytu rekurence infektu [47, 48]. V rámci preventivních opatření doporučení zdůrazňují využití antimikrobiálních obvazů a dodržování zásad asepse při manipulaci s katetrem. Každé pracoviště by mělo mít jasný protokol ošetřovatelské péče o dialyzační katetr [49].

#### 1.2.4 Peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou

Peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou (PD) představuje hlavní infekční problém ve skupině peritoneálně dialyzovaných. Je nejčastější příčinou změny metody z peritoneální na hemodialýzu [50, 51]. Mortalita této infekční komplikace se udává 3.5% - 5.9%, u mykotických peritonitid je však mortalita významně vyšší (27.5%) [52, 53]. Dalším negativním dopadem je poškození peritoneální membrány ve smyslu zhoršení permeability a ztráty ultrafiltrační kapacity.

Incidence PD asociované peritonitidy se dle registrových dat ze spojených států a z Kanady pohybuje mezi 0.367 – 0.434 epizody/pacient/rok. U 36% – 44% pacientů léčených peritoneální dialýzou dojde alespoň jednou k peritonitidě [52]. Dominantním patofyziologickým mechanismem je kontaminace patogenní kožní flórou. Na rozvoji nemoci se ale může podílet i sekundární kontaminace v důsledku intraabdominální patologie. Funkční peritoneální membrána hraje významnou bariérovou roli. K systémové bakterémii dochází u méně než 1% případů PD asociovaných peritonitid oproti nemocným s ascitem a probíhající spontánní bakteriální peritonitidou, kde je bakterémie popisována u 39-76% případů [54].

Z ovlivnitelných rizikových faktorů je udávána malhygiéna, chybná technika výměn, infekce kolem výstupu katetru, chronická obstrukce, hypoalbuminémie, protražovaná antibiotická léčba, hypokalémie, deficienze vitamínu D a expozice domácím zvířatům. Dalším z rizikových faktorů jsou předchozí peritonitidy v anamnéze, divertikulární choroba či jiné intraabdominální patologie. Nebyla prokázána souvislost v incidenci peritonitid v souvislosti s typem použitého roztoku [55]. Metody peritoneální dialýzy a jejich vliv na incidenci peritonitid jsou rozporuplné. Dle publikované kanadské studie modalita použité metody, tedy využití automatizované peritoneální dialýzy (APD) oproti manuálním výměnám (CAPD) nemá vliv na incidenci peritonitid [56], oproti tomu data z menších souborů favorizují automatizovanou peritoneální dialýzu [57, 58]. S ohledem na zmíněné rozporuplné výsledky není jednoznačné doporučení volby metody peritoneální dialýzy s přihlédnutím k riziku peritonitidy.

Patogenem, s ohledem na mechanismus vzniku, jsou nejčastěji grampozitivní kožní bakterie. Historicky se jedná o koaguláza negativní stafylokoky a nyní s narůstajícím významem *Staphylococcus aureus*. U méně než 20% případů se nepodaří kultivačně prokázat agens.

Epidemiologicky jsou však patrné odlišnosti mezi jednotlivými centry. Z vykultivovaných patogenů tvoří grampozitivní koky 70%, gramnegativní flóra 28%, zbytek pak tvoří mykotické infekce a v minimálním podílu i mykobakteriální infekce [59]. Tyto nálezy jsou pak odrazovým můstkem pro volbu antibiotické strategie.

Nejčastější klinickou manifestací PD asociované peritonitidy je bolest břicha (79-88%) a pozorované zkalení dialyzátu (84%). Ve většině případů nelze jednoznačně anamnesticky vypátrat pochybení v technice výměn. U sekundárních peritonitid může předcházet zácpa, změna kvality či frekvence stolice či historie kýly. Další nespecifické příznaky zahrnují horečku, nauzeu, průjem a dále systémové projevy až rozvoj septického stavu [60]. Diagnostika je založena na klinické prezentaci a současně vyšetření dialyzátu. Za diagnostickou je považována přítomnost 100 leukocytů/uL alespoň s 50% zastoupením neutrofilů. Součástí diagnostiky je kultivační vyšetření a mikroskopie materiálu. Diferenciálně diagnosticky je třeba pomýšlet na celou škálu obecných příčin bolesti břicha. Zkalení dialyzátu může být způsobeno nadprodukcí fibrinu (často reaktivní po odeznělé peritonitidě), přestupem lipidů a triglyceridů při lymfatické obstrukci, malignitě či probíhající akutní pankreatitidě, nebo odběrem po protrahované výměně.

Léčbu ataky peritonitidy při mírném průběhu lze zvládnout i v ambulantním režimu. Základním kamenem léčebného přístupu je časná a správná antibiotická léčba. Podpůrným opatřením je lokální aplikace fibrinolytik a analgetik. Empirická antibiotická léčba se sestává z podání širokospektrých antibiotik zacílených proti grampozitivní flóře (vankomycin nebo nízkogenerační cefalosporin) v kombinaci s antibiotikem s účinkem na gramnegativní flóru (gentamicin nebo třetigenerační cefalosporin či karbapenem). Intraperitoneální podání antibiotik je preferováno pře systémovou intravenózní léčbou [51]. Samotná epizoda peritonitidy není indikací k přerušení peritoneální dialýzy. Odstranění katetru je zvažováno v případech fulminantní infekce či stavů, kde přítomnost katetru zvyšuje riziko poškození peritoneální membrány. Dle současných doporučení je indikováno vynětí katetru v případě relabujících peritonitid (definováno jako relaps infekce při průkazu stejného patogena do 4 týdnů od ukončení předchozí antibiotické léčby), dále při refrakterní peritonitidě s absencí léčebné odpovědi do 5 dnů od zahájení, při refrakterní tunelové infekci a pak při prokázané mykotické peritonitidě [51]. Další indikací k extrakci katetru může být ztráta průchodnosti katetru či intraabdominální patologie jako zdroj peritonitidy. Při dobré klinické odpovědi je



doporučovaná délka antibiotické léčby 2 týdny, 3 týdny při současné infekci výstupu či při *Staphylococcus aureus* nebo *Pseudomonas aeruginosa* coby prokázaným agens.

Z preventivních opatření je zásadní edukace nemocného a důsledná péče o výstup katetru. Intenzivnější trénink a volba vyhovující modalit peritoneální dialýzy může vést k snížení incidence PD asociovaných peritonitid [61].

### 1.2.5 Cytomegalovirová infekce u nemocných po transplantaci ledviny

Cytomegalovirus (CMV) je DNA virus ze skupiny beta-herpesvirů. Představuje zároveň jeden z nejvýznamnějších patogenů i imunokompromitovaných jedinců, tedy u nemocných po orgánových transplantacích, po transplantaci kostní dřeně, HIV nemocné a další nemocné na imunosupresivní léčbě. U jinak zdravé populace je infekce asymptomatický, nebo může probíhat pod obrazem infekční mononukleózy. Problematická je primoinfekce během těhotenství, kdy může docházet k poškození plodu. Cytomegalovirus se přenáší tělními tekutinami (sliny, moč, sperma, krev atd.), nebo může dojít k přenosu transfúzí či transplantací od séropozitivního dárce. Jde o stabilní virus, zůstává ve viabilní formě 1 hodinu na dřevěných a kovových površích, na skle či plastu až 3 hodiny a na textilu je stabilní až 6 hodin [62].

Séroprevalence CMV se liší podle regionů s trendem k vyšší séroprevalenci ve vyspělých zemích (40-100%) [63, 64]. Expozice viru narůstá s věkem. Podle analýzy rozsáhlého souboru ve Spojených státech je udávána séroprevalence u dětí pod 11 let 38%, avšak u seniorů nad 80 let činila séroprevalence CMV 90.8% [64]. V analýze souboru dárců ledvin v USRDS registru činila prevalence CMV 60.8% u dárců ledvin [65].

CMV infekce je definována jako průkaz replikace viru, oproti tomu CMV nemoc je navíc doprovázena klinickou manifestací. Za mírnou formu nemoci považujeme CMV syndrom provázený nespecifickými příznaky, jako jsou horečka, slabost, leukopenie, trombopenie. Agresivnější je pak tkáňově invazivní forma manifestovaná podle postiženého orgánového systému [66]. Invazivní formy pak mohou probíhat pod obrazem pneumonitidy, hepatitidy, kolitidy, meningoencefalitidy a vzácněji i myokarditidy. CMV chorioretinitida je u nemocných po orgánových transplantacích vzácná a je spíše asociována s HIV infekcí.

Krom samotného orgánového postižení mají velký význam i nepřímé důsledky CMV infekce. Rozsáhlé analýzy ukazují významný vliv CMV infekce na rejekci štěpu, akceleraci aterosklerózy, či bakteriální a mykotické superinfekce. CMV zesiluje mechanismy alloantigenní odpovědi a je tedy spojena s vyšším počtem akutních rejekcí nebo s rozvojem chronických změn ve smyslu intersticiální fibrózy/ tubulární atrofie s dlouhodobými důsledky na přežití a celkovou mortalitu po orgánové transplantaci [67, 68]. Za nejrizikovější skupinu je považována skupina séronegativních příjemců se štěpem od séropozitivního dárce (D+/R-). Dalším rizikovým faktorem je pak intenzifikovaná imunosupresivní léčba anti-thymocytárním globulinem.

Diagnostika je nyní založena na průkazu replikace viru. Serologické metody založené na detekci anti CMV protilátek nemají žádný význam v posuzování aktivity CMV u nemocných po orgánové transplantaci. Průkaz viru kulturační metodou z vzorku krve je také limitován pro nízkou senzitivitu. Kultivace viru může mít omezený význam při vyšetřování tkáňově invazivních forem nemoci. Přímá detekce virového antigenu pp65 je méně nákladnou alternativou přímého průkazu nukleové kyseliny. Nevýhodou přímé detekce antigenu pp65 je nutnost časného zpracování vzorku a malá výpovědní hodnota při současné leukopenii. Nejsou jednoznačné laboratorní standardy na interpretaci tohoto testu. Ve většině transplantcenter je diagnostika CMV infekce založena na přímém průkazu nukleových kyselin metodou real time PCR, která představuje nyní diagnostický standard. Za signifikantní DNAémii je považován nález 2000-5000 kopií/mL [69]. V případě tkáňově invazivní infekce je diagnostika posílena o průkaz viru v bioptickém materiálu imunohistochemickými metodami. Ze zmíněných rizik vyplývá nutnost prevence CMV infekce u všech nemocných po orgánových transplantacích. Současná doporučení zahrnují 2 možné strategie: preemptivní léčbu a univerzální antivirotickou profylaxi [70 Cotton]. Preemptivní léčba je založena na pravidelné monitoraci virové DNAémie s promptním zahájením léčby při průkazu replikace viru. Monitorace DNAémie je nutná v týdenních intervalech po dobu 3-4 měsíců po transplantaci. Prahová hodnota DNAémie by měla být definována dle použité laboratorní metody. V případě dosažení prahové DNAémie je indikováno zahájení léčby perorálním valganciklovirem či intravenózním ganciklovirem až do dosažení negativity dvou po sobě následujících testů. Alternativou je univerzální profylaxe valganciklovirem, valganciklovirem či ganciklovirem po dobu 3 měsíců po transplantaci ledviny s eventuálním prodloužením profylaxe na 6 měsíců u vysoce rizikové skupiny D+/R-. Obě strategie vedou k snížení

incidence CMV nemoci, avšak pochybnosti zůstávají nad vlivem asymptomatické virémie u preemptivně léčených na dlouhodobé nepřímé dopady CMV [71, 72]. Preemptivní léčba je logisticky náročnější pro nutnost pravidelné monitorace PCR. Recentní práce sledující chronické degenerativní změny v biopsii štěpu po 3 letech od transplantace ukazují trend k mírnějším formám intersticiální fibrózy a tubulární atrofie u pacientů léčených preemptivní strategií, a v důsledku toho i lepší přežití štěpu [73]. Stejně tak byl v téže práci ukázán trend k vyšší expresi profibrogenních genů ve štěpech v profylaktické valacyklovirové skupině. Tento fenomén je připisován negativnímu dopadu pozdní virémie v profylaktické skupině. Valacyklovirová profylaxe představuje ekonomicky nejméně náročnou variantu. Přesto dnes rozšířenější profylaxe valganciklovirem je nákladově srovnatelná s preemptivním přístupem. Ekonomické aspekty jednotlivých přístupů jsou dále zpracovány v praktické části.

### 1.2.6 Chřipková infekce u pacientů se selháním ledvin

Virus chřipky patří do skupiny orthomyxovirů, tedy rodiny RNA virů. Rozlišujeme 3 jeho typy (A, B, C). Virus chřipky A se vyskytuje v různých variantách (subtypech, sérotypech) podle přítomnosti kombinace povrchových hemagglutininů (H1-16) a neuraminidáz (N1-9). Antigenní drift, tedy meziroční drobné změny na úrovni sekvence aminokyselin hemagglutininů či neuraminidáz či antigenní shift, kdy při zásadní změně struktury dochází k vytvoření nového subtypu viru, umožňují viru únik před již existující humorální odpovědí, čímž může docházet k vzniku pandemických vln. Inkubační doba chřipky je 1 - 4 dny. K redukci virové nálože dochází 3. den od začátku manifestace klinických symptomů infekce.

Klinická manifestace chřipky se u nemocných se selháním ledvin neliší od věkově srovnatelné obecné populace. Nekomplikovaná chřipková infekce je charakterizovaná náhlým rozvojem celkových příznaků (malátnost, horečka, bolesti hlavy, myalgie, artralgie) a respirační symptomatologií. Nemoc obvykle odeznívá během 3-7 dnů, avšak kašel a malátnost mohou přetrvávat podstatně déle.

Sezónní chřipka představuje jednu z nejčastějších respiračních infekcí vůbec a svými komplikacemi se stává významným problémem. Z rozsáhlých analýz vyplývá, že infekce virem chřipky je ve Spojených státech spojena ročně s nutností 225000 hospitalizací a se 36000 úmrtími ročně [74, 75]. Pacienti se selháním ledvin jsou považováni za rizikovou

populaci a obecně se doporučuje prevence pravidelnou vakcinací [76, 77]. Dostupná data ukazují, že vakcinace proti chřipce je u pacientů se selháním ledvin léčených hemodialýzou či peritoneální dialýzou spojena s nižší incidencí hospitalizací a nižší mortalitou [78]. V kohortě nemocných po orgánové transplantaci je v zimním období chřipka odpovědná za 42% infekcí horních cest dýchacích a 48% dolních cest dýchacích [79, 80]. Chřipková infekce u transplantovaných nemocných je spojena s vyšší virovou náloží a prodlouženým odstraňováním viru, což zvyšuje riziko potenciální diseminace. Data z velkých registrů ukazují, že vakcinace proti chřipce je spojena s nižším rizikem ztráty štěpu a nižší mortalitou [81].

Řada studií prokazuje u dialyzovaných pacientů srovnatelnou, případně sníženou responzi na očkování proti chřipce v porovnání se zdravou populací (více viz praktická část). Séroreaktivita nemocných léčených hemodialýzou se významně neliší oproti peritoneálně dialyzovaným nemocným [82].

Jednoznačné prediktory séroresponze zatím nejsou definovány. Obecně je známa asociace nižší responze s vysokým věkem a malnutricí [83]. Řada prací sleduje úlohu vitaminů a mikronutrientů a jejich vliv na séroresponzi na chřipkovou vakcínu. Suplementace zinkem nevedla ke zlepšení responze na vakcinaci u malého souboru dialyzovaných, ani u velké skupiny starších nedialyzovaných pacientů [84, 85]. Stejně tak se u starší nedialyzované populace nepodařilo prokázat vliv dalších mikronutrientů na protilátkovou odpověď na chřipkovou vakcínu [86, 87]. Tyto výsledky lze přenést i na dialyzovanou populaci. Vliv obezity na protilátkovou odpověď u dialyzovaných pacientů nebyl prostudován. V observační analýze [88] velkého souboru nedialyzovaných pacientů očkovaných proti chřipce (n=461) nebyl prokázán signifikantní rozdíl v postvakcinačním titru protilátek 1 měsíc po očkování, avšak je patrný významný pokles těchto protilátek ve 12 měsících od očkování korelující se stupněm obezity, resp. s body mass indexem.

Protilátková odpověď na vakcinaci dává jen slabý a nedokonalý obraz o skutečné efektivnosti vakcíny. Pádným důkazem účinnosti je snížení výskytu chřipky, ovlivnění tíže jejího průběhu, respektive snížení mortality. Prospektivní sledování velkých souborů ale není k dispozici, a tak nezbyvá než vycházet z retrospektivních sledování. Z velkých registrů vyplývá 12- 16% redukce hospitalizací pro chřipku či pneumonii u vakcinovaných pacientů a 25% redukce celkové mortality [78]. Vlastní efektivita chřipkové vakcinace u hemodialyzovaných ve středoevropských podmínkách nebyla doposud analyzována. Vzhledem k výskytu shodných

kmenů, subtypů a srovnatelné populaci léčených osob lze v našich podmínkách předpokládat podobné výsledky jako v amerických registrech. Velmi dokonalý americký registr dat nefropatů (USRDS) umožňuje skvělý vhled do toho, jak se liší nemocnost a úmrtnost dialyzovaných, kteří jsou a nejsou očkovaní [89]. Rozdíl je významný, očkovaní mají méně chřipky (o 13%), méně pneumonií a hospitalizací (o 16%) a současně dosahují nižší mortality (o 30%). Studie však zachytila jeden překvapivý jev: téměř nezáleží na tom, zda se očkuje „správnou vakcínou“ (je shoda vakcinačního kmene a cirkulujícího kmene) nebo nastane „vakcinační mismatch“ (nepodaří se připravit správnou vakcínu a v populaci cirkuluje zcela jiný subtyp viru, než kterým se očkuje). McGrathova analýza ukázala, že v sezoně, kdy se očkovalo „nesprávnou vakcínou“ profitovali očkovaní z vakcinace téměř stejně, jako v létech, kdy byla vakcína „trefena správně“, byla identická s cirkulujícím virem. Výskyt chřipky a mortalita se vůbec nelišily, pouze hospitalizací pro chřipku a pneumonii bylo při „správné vakcíně“ o 2% méně. Vakcína má buď pluripotentní imunizační efekt (dle nás méně pravděpodobná varianta) nebo jsou ve hře další faktory, např. to, že vakcinovat se nechají osoby obecně více dbající o své zdraví, ochotné do svého zdraví a do prevence více investovat.

Obecně lze konstatovat, že porušená responze na očkování u některých dialyzovaných je dána komplexní alterací imunitní odpovědi bez známého a ovlivnitelného zevního faktoru. Možnost jednoduché intervence ke zvýšení responze na chřipkovou vakcínu není zatím známa.

### **1.2.7 Metabolismus železa u nemocných se selháním ledvin a jeho vztah k inflamaci**

Železo je základním mikrobiogenním prvkem, je součástí celé řady metabolických procesů a jeho regulace v organismu je tedy řízena na mnoha úrovních. Cílem regulačních mechanismů je zjednodušeně udržení hemopoézy a zároveň zabránění uvolňování železa v jeho dvoumocné formě, odpovědného za tvorbu vysoce reaktivních radikálů.

Deficience železa je průvodním jevem u pravidelně hemodialyzovaných pacientů. Tento deficit je způsoben pravidelnými ztrátami do dialyzátoru, respektive celého dialyzačního systému, pravidelnými krevními odběry a chirurgickými úkony na cévním přístupu. Tyto ztráty činí ročně 1-2 gramy železa [90]. Dalším faktorem deficience železa je porucha

absorpce při subklinické inflamaci a podíl některých léků, kupříkladu inhibitorů protonové pumpy či vazačů fosfátů. Z uvedeného vyplývá nutnost pravidelné intravenózní substituce železa u pacientů v hemodialýze.

Hlavními zdroji železa jsou makrofágy recyklující hemové železo a buňky sliznice duodena odpovědné za jeho absorpci. Ve slizničních buňkách je molekulou odpovědnou za transport do buňky Nramp2 (natural resistance-associated macrophage protein), naproti tomu za eflux železa probíhá přes transportní bílkovinu ferroportin, který je exprimován na bazolaterální membráně duodenálních slizničních buněk a na makrofázích. Železo je při efluxu z buňky navázáno na transportní bílkovinu (transferrin) a dle potřeby je internalizováno do cílových buněk cestou transferinového receptoru. Klíčovým regulátorem exprese ferroportinu a tedy i množství železa uvolňovaného do cirkulace je hepcidin, vytvářený v hepatocytech. Hepcidin se za normálních okolností váže na ferroportin a způsobuje jeho internalizaci a degradaci. Tímto mechanismem tedy hepcidin inhibuje uptake a následné uvolňování železa z odpovědných buněk. Hepcidin je syntetizován převážně hepatocyty, lokální produkce byla pak prokázána v makrofázích, kardiomyocytech a adipocytech. Syntéza je regulována celou řadou signálů: dostupností železa, resp. přítomností komplexů Fe-transferrin, jaterními depozity železa, aktivitou erytropoézy, hypoxémií a zánětlivými cytokiny. Významnými upregulátory syntézy hepcidinu jsou interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ) a interleukin 1 (IL-1) [91-93]. U hepcidinu byla kromě jeho interakce s ferroportinem a následném snížení biologické dostupnosti železa pro mikroorganismy v in vitro podmínkách prokázána jeho přímá antimikrobiální aktivita [94]. Samotná porucha rovnováhy železa může naopak zpětně narušovat imunitní funkce ovlivněním funkce a diferenciací na úrovni T-lymfocytární řady [95, 96].

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je patrná elevace sérových hladin hepcidinu, nejvýznamněji je tento jev patrný u hemodialyzovaných pacientů [97, 98]. Jako příčina tohoto stavu se diskutuje subklinická inflamace ve sledované populaci s doprovodnou elevací plazmatických hodnot prozánětlivých cytokinů, dále přispívá pravidelná substituce železa a účinnost dialýzy a vlastní anémie [99].

Jak deficeence, tak přetížení železem má negativní dopady na imunitní funkce a subklinickou inflamaci. Z výše uvedeného vyplývá klíčová role hepcidinu v tomto circulu vitiosu. Dle aktuálních doporučení je snaha vyhnout se negativním dopadům přetížení železem se všemi

jeho důsledky. U dialyzovaných pacientů je snaha udržovat hladiny sérového ferritinu (coby jednoduchého markeru přetížení železem) s cílovými hodnotami pod 500 ug/L [100]. Sérové hladiny ferritinu nad 2000 ug/L jsou spojeny s hemosiderózou, avšak i u nižších sérových hladin jsou prokazovány významné depozice železa v tkáních [101]. Při interpretaci sérových hladin ferritinu je třeba současně brát v úvahu příčiny jeho elevace přímo neodrážející depozice železa, jako je zánětlivý stav, infekce, jaterní onemocnění či malignity. Dle analýz posuzujících vztah mortality a hladiny sérového ferritinu bylo při hladinách nad 1000 ug/L prokázáno vyšší riziko úmrtí [102]. Další práce stejného kolektivu prokazuje také negativní dopad na mortalitu a riziko hospitalizací při nízkých hladinách sérového ferritinu u dialyzovaných pacientů [103]. I přesto je nutné dané výsledky interpretovat s vědomím, že hyperferritinémie je spíše epifenomémem ostatních patologických stavů s doprovodnou elevací ferritinu.

Vyhodnocení hladin hepcidinu nemá v současnosti v rutinním vyhodnocování metabolismu železa zakotvené postavení a současná doporučení se kromě stanovení ferritinu opírají o stanovení hladin transferrinu a volného železa, respektive saturace transferrinu a stanovení volných transferinových receptorů [100].

## 2. Praktická část

### 2.1 Farmakoekonomické aspekty jednotlivých profylaktických režimů cytomegalovirové infekce u pacientů po transplantaci ledviny

#### 2.1.1 Východiska a cíle

Jak již bylo zmíněno v obecné části, cytomegalovirová infekce představuje závažný problém u nemocných po transplantaci ledviny vyplývající z vlastního průběhu CMV infekce a jejích nepřímých důsledků. Přímé i nepřímé dopady CMV infekce jsou spojeny s nárůstem nutnosti hospitalizací a současně i vysokými náklady na vynaloženou péči [104, 105].

V současné době jsou v prevenci CMV infekce užívány 2 možné přístupy: profylaktická léčba či preemptivní terapie. Z profylaktických léků jsou využívány valacyklovir a valganciklovir se srovnatelnou účinností.

Předchozí práce ukazují na ekonomickou efektivitu profylaktických režimů [69, 106-112]. Legendre et al. [108] provedl ekonomickou analýzu v prvních 6 měsících po transplantaci ukazující na výhody profylaxe valacyklovirem u příjemců v rizikové skupině D+/R-. V Khouryho analýze [71] nebyla jednoznačná ekonomická výhoda při porovnání preemptivní léčby a profylaxe valganciklovirem.

Vycházíme z výpočtů reálných nákladů spojených s CMV infekcí v prvním roce po transplantaci ledviny.

Analýza měla tyto cíle:

- 1) Stanovení přímých nákladů na péči o CMV u jednotlivých režimů a posouzení rozdílů mezi jednotlivými přístupy
- 2) Posouzení ekonomických dopadů v případě změny cen jednotlivých léčiv či ceny PCR diagnostiky

#### 2.1.2 Metodika

Jde o ekonomickou analýzu získaných dat z 2 předchozích randomizovaných studií. U zařazených pacientů byly kalkulovány náklady přímo související s diagnostikou a léčbou CMV infekce.



Pacienti zařazení do analýzy

Vyřazovacím kritériem v obou studiích byl D-/R- CMV sérostatus, alergie na valacyklovir nebo ganciklovir, těžká leukopenie nebo trombopenie. V obou studiích byl předpokladem zařazení podepsaný informovaný souhlas. Obě studie proběhly po schválení etickou komisí.

První studie byla realizována od dubna 1999 do ledna 2003. V této studii bylo 81 pacientů po transplantaci ledviny randomizováno do 3 větví:

- 1) Skupina s 3 měsíční profylaktickou léčbou perorální formou gancikloviru (Cymevene, Hoffman-La Roche, UK) v dávce 1g 3x denně; n = 35
- 2) Skupina s tříměsíční profylaxí perorální formou valacykloviru (Valtrex Glaxo Wellcome, UK) v dávce 2g 4x denně, n = 34;
- 3) Kontrolní skupina zůstala bez profylaktické léčby (wait and treat). V této skupině byla monitorována CMV DNAémie a léčba byla zahájena v případě časných známek rozvoje CMV nemoci. Nábor do této skupiny byl zastaven v lednu 2001 při zjištění excesivního výskytu CMV nemoci. n=12

Od ledna 2001 probíhala randomizace jen do 2 profylaktických ramen. Ve všech skupinách byla pravidelně monitorována CMV DNAémie v týdenních intervalech 15 týdnů po transplantaci a pak v 5. a v 6. měsíci.

Druhá studie probíhala od října 2003 do srpna 2006. V této studii bylo zařazeno 70 pacientů a následně randomizováno do 2 ramen

- 1) Skupina s tříměsíční profylaxí perorální formou valacykloviru (Valtrex Glaxo Wellcome, UK) v dávce 2g 4x denně, n = 34;
- 2) Skupina s preemptivní léčbou valganciklovirem současně s pravidelnou monitorací PCR CMV. V případě nárůstu DNAémie ( $\geq 2,000$  kopií/mL, kvantitativní PCR z plné krve) byla zahájena léčba perorálním valganciklovirem (Valcyte, Hoffmann-La Roche, Germany) v dávce 900 mg 2x denně po dobu minimálně 2 týdnů.

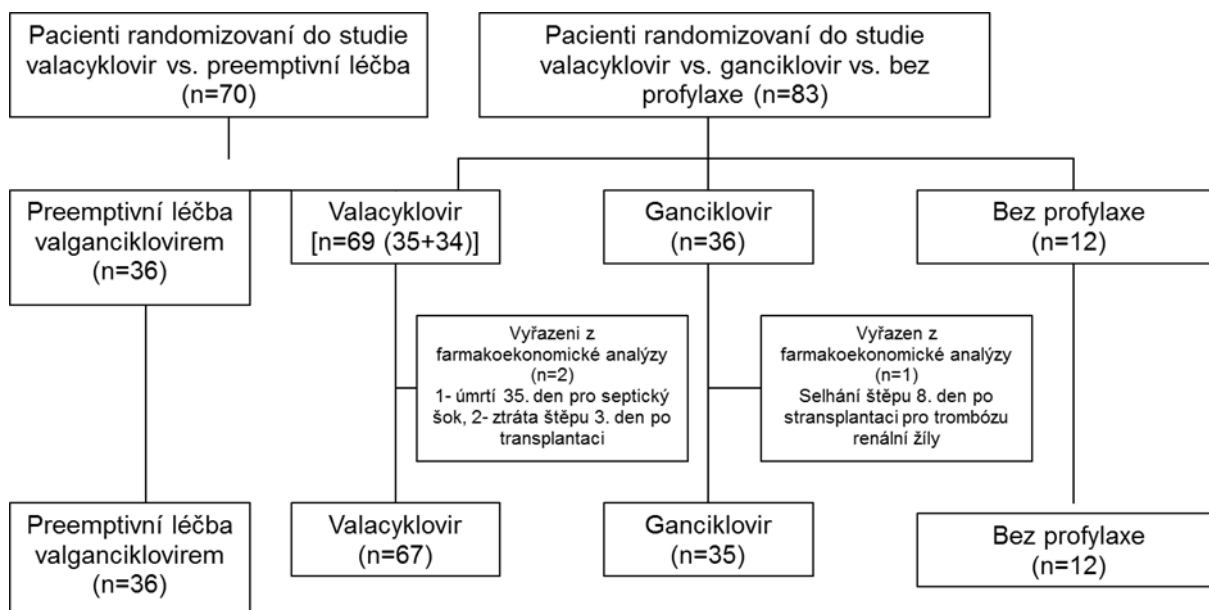
V obou ramenech byla pravidelně monitorována DNAémie v týdenních intervalech v prvních 16 týdnech po transplantaci a následně v 5,6,9,12. Měsíci. V obou studiích byla dávka podávaných léků upravována podle aktuální renální funkce.

CMV nemoc byla definována jako symptomatická CMV nemoc manifestovaná CMV syndromem nebo tkáňově invazivní forma CMV nemoci. V obou studiích byla CMV nemoc

léčena intravenózním ganciklovirem (Cymevene, Hofmann-La Roche, Switzerland) v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin po dobu 3 týdnů. V druhé studii v případě úpravy klinického stavu byla léčba převedena na perorální valganciklovir (Valcyte, Hofmann-La Roche, Germany) na dobu 3 týdnů či déle v případě persistence CMV DNAémie.

Zařazení pacientů do analýzy je shrnuto v grafu.

Graf 2. Zařazení pacientů do farmakoekonomické analýzy



### Imunosupresivní režim

Imunosupresivní léčba v obou studiích byla založena na kombinační léčbě s cyklosporinem A (Neoral; Novartis, Switzerland) nebo takrolimem (Prograf; Fujisawa Killorglin Co., Kerry, Ireland). U pacientů ve vysokém imunologickém riziku byla použita indukční imunosuprese s polyklonálním králičím antithymocytárním globulinem (Fresenius, Germany) nebo monoklonální protilátkou OKT3 (Orthoclone, Cilag, Switzerland).

Příjemci štěpů od vysoce marginálních dárců (hypertenze, biopticky prokázaná nefroskleróza, věk >70 let, dárce s nebíjícím srdcem) byli léčeni indukční léčbou s anti-IL2R monoklonální protilátkou (Simulect, Novartis, Switzerland) a nízkodávkovaným sirolimem (Rapamune; Wyeth Laboratories, UK). Všichni pacienti byli léčeni kortikosteroidy dle zavedného imunosupresivního protokolu. Vyjma 2 pacientů byli všichni příjemci léčeni mykofenolátem mofetil (Cellcept, Hofmann-La Roche, Switzerland). Epizody akutní rejekce byly léčeny vysokodávkovaným methylprednisolonem (Solu-Medrol, Pfizer; Greece). Steroid rezistentní

formy akutní rejekce byly léčeny polyklonálním králičím antithymocytárním globulinem (Fresenius, Germany) nebo monoklonální protilátkou OKT3 (Orthoclone, Cilag, Switzerland).

#### Farmakoekonomická analýza

Kalkulovány byly náklady přímo asociované s CMV. Zahrnují náklady na diagnostiku a léčbu CMV infekce. Tyto kalkulace zahrnují náklady na jednotlivé diagnostické procedury, náklady na profylaktické léky, PCR monitoraci DNAémie, doplňkovou diagnostiku CMV nemoci a náklady na ambulantní péči. V případě nutnosti hospitalizace pro CMV infekci byly náklady kalkulovaly přímo z hospitalizačního účtu předkládaného zdravotní pojišťovně.

Monitorace CMV DNAémie u profylaktických režimů není jejich nutnou součástí. Z tohoto důvodu v případě probíhající profylaxe nejsou náklady na studijní PCR analýzu zahrnuty do celkových výdajů (jedná se o monitoraci PCR CMV v průběhu prvních 3 měsíců po transplantaci). Náklady na léky jsou vypočteny podle cen pro rok 2010. Náklady jsou vyjádřeny v EUR v přepočtu podle středního kurzu v roce 2010.

Kalkulované ceny jednotlivých léků jsou EUR 0.91 za tabletu valacykloviru 500 mg, EUR 4.8 za ganciklovir 250 mg, EUR 21.7 za tabletu valgancikloviru 450 mg a EUR 54.8 za 500 mg intravenózního gancikloviru. Náklady monitoraci PCR CMV jsou EUR 125 na jedno vyšetření. Vyšetření antigenu pp65 je kalkulovalo za EUR 59.1, serologické vyšetření CMV EUR 92.4 a kultivace CMV viru EUR 81.8.

Doplňkové vyšetřovací metody (kolonoskopie, bronchoskopie, biopsie) jsou kalkulovaly podle číselníku Ministerstva Zdravotnictví ČR pro rok 2010. Paušál za ubytovací služby za den hospitalizace je kalkulovalo EUR 43/den. Mimořádné ambulantní návštěvy zahrnující péči lékaře a sestry jsou kalkulovaly EUR 5.3 za jednu ambulantní kontrolu. Náklady související se standardní péčí o transplantovaného pacienta nejsou v analýze zahrnuty.

#### Analýza senzitivity

K posouzení dopadu změn cen léčiv či jednotlivých diagnostických procedur byla provedena analýza senzitivity. V této analýze jsou modelovány 4 možné situace. Kalkulace zahrnující variabilitu ceny PCR diagnostiky v případě nízké ceny EUR 37.8 (úhrada Medicare), či vysoké ceny monitorace EUR 264.5 (cena analýzy Národní Referenční Laboratoře USA) při

konstantní ceně léčiv. Analogicky další situace kalkulují s měnící se cenou léčiv při konstantních výdajích na PCR diagnostiku. V této analýze kalkulujeme s variabilitou ceny valacykloviru EUR 0.65 - 1.9 za 500 mg tabletu, cena 250 mg perorálního gancikloviru v rozmezí EUR 2.3 - 7.4 a perorální valganciklovir v ceně EUR 8.3-22.7 za 450 mg. Tyto předpokládané situace vycházejí z aktuálních cen generických léčiv na trhu v roce 2010.

Abychom byli schopni simulovat rozdíly v jednotlivých zdravotnických systémech s vyššími náklady na práci personálu s dopady na cenu hospitalizace, provedli jsme výpočet používající náklady na 1 den hospitalizace pro CMV nemoc EUR 2721 a s cenou mimořádné ambulantní návštěvy EUR 38. Tyto náklady pocházejí z předchozích kalkulací cen hospitalizace pro CMV nemoc [113, 114].

## Statistická analýza

Ke srovnání kvalitativních parametrů byl použit Fisherův exaktní test. Kvantitativní parametry byly porovnávány jednosměrnou variační analýzou (ANOVA) a Kruskal- Wallis testem pro neparametrické proměnné. Pro párové porovnání byla použita Dunnova metoda a Mann-Whitney test. Analýza přežití byla prováděna dle Kaplan- Maierové a párové srovnání pak metodou dle Holm-Sidakova. Hladina významnosti byla stanovena při  $p < 0.05$ . Výsledky jsou uváděny pomocí průměru, mediánu a směrodatné odchylky.

### 2.1.3 Výsledky

Do analýzy bylo zahrnuto celkem 150 pacientů. Rozdělení do jednotlivých skupin je shrnuto výše v grafu 2. Jednotlivé skupiny se neliší v základních demografických parametrech, CMV sérostatu či v použitém imunosupresivním protokolu vyjma vyššího zastoupení cyklosporinového režimu ve valacyklovirové skupině. Charakteristika pacientů je shrnuta v tabulce 1.

Celkem 3 pacienti byli vyřazeni z ekonomické analýzy -2 pacienti ve valacyklovirové skupině při (u jednoho z důvodu ztráty štěpu 3. posttransplantační den a druhý pacient pro úmrtí pro septický šok 35 dní po transplantaci) a jeden pacient v ganciklovirové skupině pro selhání štěpu 8. posttransplantační den pro trombózu renální žíly.

Tabulka 1. Základní charakteristika souboru

	<b>Ganciklovir n= 35</b>	<b>Valacyklovir n=67</b>	<b>Preemptivní léčba n=36</b>	<b>Wait and treat n=12</b>	<b>P</b>
<b>věk (průměr ±SD)</b>	48 ± 12	46 ± 12	50 ± 13	46 ± 13	<b>0.531</b>
<b>Pohlaví (muži n, %)</b>	26 (74)	52 (78)	28 (78)	8 (67)	<b>0.462</b>
<b>Primární renální diagnóza (n, %)</b>					
<b>Chronická glomerulonefritida</b>	22 (63)	38 (57)	15 (42)	5 (42)	<b>0.211</b>
<b>Chronická intersticiální nefritida</b>	4 (11)	7 (10)	5 (14)	5 (42)	<b>0.015</b>
<b>Diabetická nefropatie</b>	1 (3)	4 (6)	5 (14)	0 (0)	<b>0.199</b>
<b>Polycystická choroba ledvin</b>	3 (9)	8 (12)	6 (17)	2 (17)	<b>0.478</b>
<b>Hypertenzní nefroskleróza</b>	5 (14)	5 (8)	5(14)	0 (0)	<b>0.483</b>
<b>Ostatní</b>	0 (0)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	<b>0.23</b>
<b>Předchozí transplantace</b>	4 (11)	7 (10)	3 (8)	2 (17)	<b>0.587</b>
<b>Imunosupresivní léčba (n, %)</b>					
<b>Cycloporin A</b>	33 (94)	57 (85)	25(69)	12 (100)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
<b>Takrolimus</b>	2 (6)	8 (12)	6 (17)	0 (0)	<b>0.260</b>
<b>Režim bez CNI</b>	0 (0)	2(3)	5(14)	0(0)	<b>0.054</b>
<b>Mykofenolát mofetil</b>	32 (89)	65 (97)	36 (100)	12 (100)	<b>0.493</b>
<b>Sirolimus</b>	3 (8)	9 (13)	5 (14)	0 (0)	<b>0.312</b>
<b>Azathioprin</b>	1 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	<b>0.115</b>
<b>Indukční léčba OKT3/ ATG</b>	5 (14)	8 (12)	4 (11)	2 (17)	<b>0.587</b>
<b>CMV sérostatus (n, %)</b>					
<b>D+R-</b>	5 (14)	8 (12)	6 (17)	1 (8)	<b>0.662</b>
<b>D+R+</b>	27 (77)	48 (72)	23 (64)	8 (67)	<b>0.300</b>
<b>D-R+</b>	3 (9)	11 (16)	7 (19)	3 (25)	<b>0.307</b>
<b>Typ dárce (n, %)</b>					
<b>Zemřelý</b>	33 (94)	65 (97)	34 (96)	12 (100)	
<b>Žijící</b>	2 (6)	2 (3)	2 (6)	0 (0)	
<b>Věk dárce (průměr ±SD)</b>	46 ± 13	43 ± 15	43 ± 16	47 ± 15	<b>0.693</b>

<sup>a</sup>Signifikantní rozdíl při porovnání valacyklovirové skupiny se skupinou preemptivní léčby.

Nejvíce zastoupeným imunosupresivním režimem byla kombinační léčba s cyklosporinem a mykofenolátem mofetil, dále pak takrolimus v kombinaci s mykofenolátem mofetil.

V profylaktické valacyklovirové skupině byla průměrná denní dávka  $5.61 \pm 1.37$  g, průměrná doba profylaxe byla  $91 \pm 10$  dní. V profylaktické ganciklovirové skupině byla průměrná denní dávka  $1.44 \pm 0.73$  g a průměrná doba profylaxe  $88 \pm 15$  dní. V preemptivní skupině bylo 13 pacientů léčeno valganciklovirem. 3 z těchto pacientů vyžadovali opakovanou léčbu pro

rekurenci CMV DNAémie. Celkem tedy proběhlo 21 léčebných běhů s průměrnou délkou 35 ± 40 dní na pacienta s průměrnou dávkou valgancikloviru 980 ± 190 mg.

Přežití štěpu a výskyt epizod akutní rejekce je charakterizován v tabulce 2.

Tabulka 2. Mortalita a přežití štěpu

	<b>Ganciklovir n= 35</b>	<b>Valacyklovir n=67</b>	<b>Preemptivní léčba n=36</b>	<b>Wait and treat n=12</b>	<b>P</b>
<b>12-ti měsíční přežití (%)</b>	94	96	100	100	<b>0.485</b>
<b>12-ti měsíční přežití štěpu (%)</b>	86	93	94	92	<b>0.603</b>
<b>Incidence biopticky ověřené akutní rejekce (n, %)</b>	12(34)	9 (13)	13 (36)	7 (58)	<b>&lt;0.05<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>Párové porovnání valacyklovirové profylaxe se všemi ostatními režimy.

Incidence a charakteristiky jednotlivých CMV infekcí v prvním roce po transplantaci ledviny jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3. Incidence a charakteristika CMV infekce

	<b>Ganciklovir n= 35</b>	<b>Valacyklovir n=67</b>	<b>Preemptivní léčba n=36</b>	<b>Wait and treat n=12</b>	<b>P</b>
<b>Incidence CMV DNAémie (n, %)</b>	10 (29)	30 (45)	33 (92)	11(92)	<b>&lt; 0.05<sup>a</sup></b>
<b>Incidence CMV nemoci (n, %)</b>	2 (6)	4 (6)	2 (6)	8 (67)	<b>&lt; 0.05<sup>b</sup></b>
<b>CMV syndrom (počet epizod)</b>	1	2	4	11	
<b>Tkáňově invazivní forma CMV nemoci (počet epizod)</b>	1	2	1	2	

<sup>a</sup>Párové porovnání preemptivní léčba vs. skupina bez profylaxe (p < 0.05).

<sup>b</sup>mnohočetné párové porovnání ukazuje na signifikantně vyšší výskyt CMV nemoci ve skupině bez profylaxe v porovnání se všemi ostatními přístupy (p < 0.05).

Výsledky farmakoekonomické analýzy jsou shrnuty v tabulce 4. V obou profylaktických skupinách jsou hlavním determinantem celkových výdajů náklady na profylaktické léky a naopak ve skupině preemptivní léčby tvoří cenu převážně náklady na monitoraci CMV DNAémie. Ve skupině bez profylaxe při extrémním výskytu CMV nemoci tvoří většinu nákladů právě výdaje související přímo s léčbou CMV nemoci.

Tabulka 4. Analýza celkových nákladů spojených s CMV (ANOVA on Ranks)

	<b>Ganciklovir n= 35</b>	<b>Valacyklovir n=67</b>	<b>Preemptivní léčba n=36</b>	<b>Wait and treat n=12</b>	<b>P</b>
<b>Celkové náklady na CMV v EUR (průměr ± SD)</b>	4581 ± 2982	2577 ± 3606	4968 ± 4825	8050 ± 6432	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<b>Medián</b>	4102	2034	3018	6621	
<b>Náklady na PCR monitoraci (průměr ± SD)</b>	530 ± 319	617 ± 324	2694 ± 538	2412 ± 478	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
<b>Medián</b>	376	627	2506	2443	
<b>Náklady na profylaktickou farmakoterapii (průměr ± SD)</b>	3387 ± 1857	1299 ± 342	888 ± 2435	*	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medián</b>	2884	1381	0		
<b>Celkové náklady na léky (průměr ± SD)</b>	3680 ± 2004	1577 ± 1820	1399 ± 3184	2790 ± 3756	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medián</b>	3485	1409	0	1322	
<b>Náklady CMV nemoci (průměr ± SD)</b>	611 ± 2843	595 ± 3532	1086 ± 4565	6656 ± 7058	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>

\*skupina bez profylaxe byla vyřazena z kalkulace.

<sup>a</sup> Párové porovnání valacyklovir vs. ostatní skupiny (p < 0.05).

<sup>b</sup> Párové porovnání obou profylaktických režimů vs. preemptivní léčba nebo skupina bez profylaxe (p < 0.05).

<sup>c</sup> Párové porovnání skupiny bez profylaxe vs. všechny ostatní režimy (p < 0.05).

Náklady na léčbu 1 epizody CMV nemoci činily EUR 7510. V souboru docházelo k rekurenci CMV nemoci, při přepočtu na jednoho pacienta tvořily náklady na léčbu CMV nemoci EUR 11205. Náklady na léčbu CMV nemoci se signifikantně nelišily mezi jednotlivými skupinami.

S ohledem na nízkou cenu profylaxe při srovnatelném klinickém efektu [104, 115] vychází profylaxe valacyklovirem jako nejlevnější profylaktická strategie.

## Analýza senzitivity

Hlavní komponenty této analýzy jsou náklady na PCR monitoraci a ceny jednotlivých léků. Analýza modeluje situace při nízké/vysoké ceně léků a analogicky při nízké/vysoké ceně PCR diagnostiky. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5. Změna ceny PCR monitorace má očekávaně největší dopad na skupinu preemptivní léčby a na skupinu bez profylaxe. První modelová situace kalkuluje cenu PCR monitorace EUR 45.3 (úhrada Medicare) při nezměněných ostatních parametrech. V této situaci zůstává valacyklovirová profylaxe nejlevnějším režimem avšak je výrazný pokles nákladů ve skupině preemptivní léčby. Při přepočtu nákladů s cenou EUR 264.5 za 1 PCR analýzu (cena Národní Referenční Laboratoře USA) došlo k významnému nárůstu nákladů ve skupině preemptivní léčby (+ EUR 3938,  $p < 0.001$ ) a ve skupině bez profylaxe (+EUR 5755,  $p=0.07$ ).

Tabulka 5. Analýza senzitivity. (ANOVA on Ranks)

	<b>Ganciklovir n= 35</b>	<b>Valacyklovir n=67</b>	<b>Preemptivní léčba n=36</b>	<b>Wait and treat n=12</b>	<b>P</b>
<b>Celkové náklady (průměr±SD, medián)</b>	4232 ± 2850	2178 ± 3449	3242 ± 4575	6015 ± 6523	<b>&lt;0.001</b>
<b>€45 za 1 PCR test</b>	3850	1659	1380	4352	
<b>€264 za 1 PCR test</b>	5346 ± 3921 4757	3476 ± 3960 2855	8906 ± 5403 6727	13805 ± 8653 12261	<b>&lt;0.001</b>
<b>Celkové náklady (průměr±SD, medián)</b>	2778 ± 2777	1926 ± 2659	4192 ± 3445	7243 ± 5080	<b>&lt;0.001</b>
<b>Minimální cena léků<sup>a</sup></b>	2243	1450	2968	6603	
<b>Maximální cena léků<sup>b</sup></b>	6359 ± 3451 3319	3800 ± 3673 5902	4971 ± 4904 2968	8072 ± 6490 6603	<b>&lt;0.001</b>
<b>Náklady z perspektivy healthcare<sup>c</sup> (průměr±SD, medián)</b>	7834 ± 15554 4056	4883 ± 13908 2013	13903 ± 41433 3767	54312 ± 62797 40746	<b>&lt;0.001</b>

<sup>a</sup>Náklady při kalkulaci: Valacyklovir €0.57/500 mg tbl, Ganciklovir €2.24/250 mg tbl, Valganciklovir €8.1/450 mg tbl.

<sup>b</sup>Náklady při kalkulaci: Valacyklovir €1.8/500 mg tbl, Ganciklovir €7.3/250 mg tbl, Valganciklovir €22.4/450 mg tbl.

<sup>c</sup>Náklady při kalkulaci: €2721 za den hospitalizace pro CMV nemoc, €38 za ambulantní kontrolu.



Analogicky byly modelovány situace s nízkými/vysokými náklady na profylaktické léky. Obdobně mají tyto změny největší dopad na celkové náklady právě ve skupinách s profylaktickou léčbou. Při situaci s nejnižší možnou tržní cenou léků je významný pokles nákladů v ganciklovirové skupině (EUR 1803,  $p < 0.001$ ). Naopak při nejdražší možné ceně je významný nárůst nákladů v obou skupinách ( $p < 0.05$ ). Dopad měnící se ceny léků na celkové náklady je zanedbatelný ve skupinách preemptivní léčby a bez profylaxe. Přesto ve všech modelovaných situacích zůstává skupina bez profylaxe tou nejdražší možností, stejně tak je valacyklovirová profylaxe nejlevnější možností.

Při přepočtu na náklady na péči při použití cen ve Spojených Státech jsou patrné excesivní náklady ve skupině bez profylaxe (EUR 54321) a valacyklovirová profylaxe zůstává tou nejlevnější možností (EUR 4,883,  $p < 0.001$ ).

#### 2.1.4 Diskuze

Naše studie vyhodnocuje přímé náklady asociované s péčí o CMV infekci u nemocných v prvním roce po transplantaci ledviny. Všechny kalkulace jsou založeny na reálných nákladech vynaložených na péči o pacienta- množství podaných léků, provedené diagnostické testy, délka hospitalizace, počet ambulantních návštěv atd. Náklady jsou vyjádřené v cenách pro rok 2010 z důvodu setřetí rozdílů daných různou dobou sběru dat

Oba profylaktické režimy a preemptivní léčba mají srovnatelnou účinnost v prevenci rozvoje CMV nemoci. Ve skupině bez profylaxe (wait and treat) je excesivní výskyt CMV nemoci (celkem 13 epizod), který se pak významně odráží v celkových nákladech. I přes malou velikost souboru se výskyt CMV nemoci ve skupině bez profylaxe se významně neliší v porovnání s doposud publikovanými pracemi [116]. Vysoká cena ve skupině bez profylaxe může být částečně ovlivněná nedostupností valgancikloviru v úvodní fázi studie. Při porovnání ceny na léčbu CMV nemoci však nebyl signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami, a to ani tam, kde již byl valganciklovir použit.

V naší analýze je průměrná cena jedné epizody CMV nemoci EUR 7510, tedy levnější než v doposud publikovaných pracích. Ve starší publikaci francouzské skupiny [117] je kalkulována cena epizody CMV syndromu EUR 10852 a epizoda tkáňově invazivní CMV nemoci EUR 15431. V této práci náklady na hospitalizaci tvoří 59% celkových nákladů při

ceně jednoho dne hospitalizace EUR 537, oproti naší analýze kde jeden den hospitalizace stojí EUR 43. Vysoké náklady na hospitalizaci nejsou ve francouzské práci vysvětleny.

Ekonomická výhodnost valacykloviru je dána velmi nízkou cenou léků při shodné klinické efektivitě. Náklady na léky v této skupině tvoří 61 % celkových nákladů v porovnání s ganciklovirovou skupinou, kde farmakoterapie tvoří 80 % z celkových nákladů. Ekonomicky méně výhodnou variantu představuje preemptivní léčba s ohledem na vysokou cenu PCR diagnostiky v průběhu sledování, která představuje 54% celkových nákladů. Na vysokých nákladech preemptivní léčby se odráží i relativně vysoká cena perorálního valgancikloviru užitého v léčbě asymptomatické CMV virémie. Analýza senzitivity ukazuje významný pokles ceny preemptivní léčby při nejnižší možné ceně PCR diagnostiky. Očekávaně nemá na cenu preemptivní léčby signifikantní vliv měnící se cena farmakoterapie. V případě modelování situaci s nejnižší možnou cenou léčiv dochází k významnému poklesu nákladů v ganciklovirové skupině, avšak profylaxe valacyklovirem zůstává tou nejlevnější strategií.

Některé předchozí farmakoekonomické studie se snaží modelovat ekonomické dopady pomocí pravděpodobnostních modelů a dopady na kvalitu života (vyjádřenou pomocí Quality adjusted Life Years) či přežití štěpu. Nevýhodou tohoto modelování je využití nepřímých ukazatelů a pravděpodobností z mnoha předchozích studií s rozdílným designem. I přesto však ukazují jednoznačný benefit profylaktických režimů., avšak možnost preemptivní léčby není v těchto pracích modelována [107]. Naše studie oproti tomu dává exaktní informaci o vynaložených prostředcích.

Předchozí práce amerického kolektivu autorů [71] porovnává náklady profylaxe valganciklovirem s preemptivní léčbou (USD 7130 vs. USD 7678, p=NS). V porovnání s našimi zjištěními může být absence rozdílu profylaxe a preemptivní léčby dána vyššími náklady na práci lékaře a sestry a současně rozdílnou cenou PCR diagnostiky. Naše nezahrnuje profylaktický režim s valganciklovirem. V modelové kalkulaci, když nahradíme každých 1.5 g gancikloviru 450 mg valgancikloviru, celkové náklady na profylaktickou farmakoterapii jsou EUR 2178, tedy levnější než náklady na ganciklovir (EUR 3387), avšak tato kalkulace je zatížena systematickou chybou, neboť nevychází z reálné situace. S ohledem na potenciální dlouhodobý benefit preemptivní léčby [73] bude třeba další randomizovaná studie založená na přímém porovnání s profylaxí valganciklovirem v našich podmínkách.

V práci francouzských autorů [117] s šestiměsíčním sledováním tvoří ve skupině bez léčby náklady EUR 6017, což je dáno nižší incidencí CMV nemoci v této kohortě. V této práci je

preemptivní léčba spojená s nejvyššími náklady s ohledem na vysokou cenu monitorace (EUR 10,241), ale profylaxe valacyklovirem zůstává ekonomicky superiorní strategií.

Nevýhodou valacyklovirové profylaxe zůstává sporná compliance při vysokém počtu tablet a potenciální neuropsychiatrické nežádoucí účinky.

Předností naší práce jsou data vycházející z randomizovaných kontrolovaných studií s kalkulací reálných výdajů, avšak jsme si vědomi řady limitací. V porovnání s ostatními publikovanými pracemi naše kohorta zahrnuje malý počet vysoce rizikových nemocných (D+/R-), kde lze předpokládat vyšší incidenci a těžší průběh CMV infekce. Naše data tedy nejsou jednoznačně přenositelná na populaci ve vysokém riziku. Současně menší zastoupení D+/R- jedinců může mít vliv na rozdílné ceny hlavně v profylaktických režimech. Uvedené náklady mohou být odlišné v různých centrech s různou praxí péče o CMV infekci. Současně data nezahrnují ekonomické důsledky nepřímých dopadů CMV infekce na dlouhodobou funkci štěpu. S přihlédnutím k současným zjištěním lze předpokládat nárůst nákladů u nemocných po proděláním CMV infekce při dlouhodobých důsledcích prodělané CMV infekce, jako je rozvoj tubulární fibrózy a tubulární atrofie s dopadem na přežití štěpu [73]. Jsou vyřazeny i ostatní ekonomické ukazatele mimo zdravotnický systém jako například pracovní neschopnost, ušlý výdělek atd.

### 2.1.5 Závěr

Podařilo se vyčíslit náklady související s různými režimy prevence CMV infekce. S ohledem na nízkou cenu podávaného preparátu byla prokázána ekonomická superiorita valacyklovirové profylaxe oproti ostatním režimům. Při modelování v analýze senzitivity zůstává profylaxe valganciklovirem nejlevnější možností. Je třeba brát v úvahu limitaci, že do analýzy nebyla zahrnuta profylaktická léčba valganciklovirem. Naše zjištění jsou zohledněna v aktuálně platných doporučeních pro péči o CMV infekci u nemocných po orgánových transplantacích [70].

## 2.2 Analýza rezpozivity na chřipkovou vakcinaci s přihlédnutím k parametrům inflamace a parametrům metabolismu železa

### 2.2.1 Východiska a cíle

Chřipka je častá a závažná respirační infekce, která je například ve Spojených státech příčinou 225 000 příjmů do nemocnice a 36 000 úmrtím [74, 75]. Pacienti se selháním ledvin jsou považováni za rizikovou populaci a světové i evropské autority doporučují v této populaci pravidelnou vakcinaci [2, 13, 77]. Chřipková vakcína u pravidelně hemodialyzovaných (HD) jedinců pravděpodobně snižuje riziko hospitalizace a mortalitu [78]. Nicméně, imunitní odpověď na vakcinaci není v populaci (HD) uniformní. Některé analýzy ukazují, že reálný protektivní efekt chřipkové vakcíny může být u HD osob sporný [89]. Kromě vysokého věku nebo kardiovaskulárních a plicních komorbidit ovlivňují imunitní reaktivitu také inflamace a změny v metabolismu železa [95]. V předchozí práci naší skupiny studii jsme ukázali asociaci velmi vysoké hyperferritinémie s nízkou produkcí protilátek [118]. V naší multicentrické kontrolované studii jsme definovali tyto cíle:

- 1) Porovnání odpovědi na chřipkovou vakcínu u populace hemodialyzovaných osob a osob bez renální dysfunkce
- 2) Posouzení vztahu imunitní odpovědi k parametrům zánětu a k metabolismu železa.
- 3) Identifikace faktorů charakteristických pro jedince s nízkou imunitní reakcí na standardní vakcínu.

### 2.2.2 Metodika

#### Pacienti a kontroly

Studie byla provedena na podzim roku 2009 s pacienty ze dvou státních a jednoho privátního dialyzačního centra. Zařazeni byli pacienti ve stabilizovaném klinickém stavu, dialyzovaní nejméně 3 měsíce. Vyloučení byli pacienti s chronickou infekcí, malnutricí, hepatitidou B, C, nebo s jinou jaterní chorobou, malignitou a nemocní s anamnézou akutní infekce v posledních 3 měsících. Byly akceptovány osoby s kompenzovaným diabetem, hypertenzí a jinými kardiovaskulárními chorobami. 2 týdny před zahájením studie bylo u dialyzovaných pacientů přerušeno podávání intravenózní substituce železa k omezení vlivu této léčby na sledované parametry.

Kontrolní skupinu tvořily osoby bez renální dysfunkce. Ostatní zařazovací a vyřazovací kritéria byla pro obě skupiny identická. Kontrolní subjekty byli důchodci (bývalí zaměstnanci nemocnice), současní zaměstnanci a studenti lékařské fakulty. Kontroly i dialyzovaní žili ve stejné oblasti v západních Čechách. Obě skupiny byly vyšetřeny a vakcinováni paralelně. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí.

#### Odběry krve a laboratorní vyšetření

U dialyzovaných nemocných i u kontrol probíhaly krevní odběry za shodných podmínek po nočním lačnění. U dialyzovaných pacientů probíhaly odběry vždy před první dialýzou v týdnu. Vzorky materiálu byly zpracovány a uskladněny při  $-80^{\circ}\text{C}$  pro odloženou analýzu. Byly stanovovány hladiny sérového albuminu, C-reaktivního proteinu, transferrinu, volného železa, solubilního transferinového receptoru a celkového ferritinu užitím rutinních laboratorních metod. Hladina interleukinu 6 (IL 6) byla stanovena použitím ELISA kitu (R&D Systems, USA) a hladina hepcidinu ELISA kitem (Bachem Ltd., St. Helens, UK) s použitím analyzátoru NexGen Four (Adaltis, Canada). Všechny vzorky byly analyzovány paralelně.

Vzorky 10 mL krve byly odebrány ke stanovení titru anti hemaglutininových protilátek (anti-HA), po separaci séry byly vzorky uchovány při  $-20^{\circ}\text{C}$  k odložené analýze. S odstupem 4 týdnů od vakcinace byla odebrána druhá série vzorků séra pro analýzu antiHA. Párová séra pak byla vyšetřena na přítomnost antiHA protilátek pomocí dostupného hemaglutinačně-inhibičního testu.

#### Vakcinace

Po odběru vstupních vzorku byla aplikována intramuskulárně vakcína proti sezónní chřipce (Influvac<sup>®</sup> 2009/2010; Solvay Healthcare Ltd, Southampton, UK). Vakcína obsahovala povrchové hemaglutininy chřipkových kmenů A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007(H3N2) a B/Brisbane/60/2008 (B); 15 mikrogramů od každého antigenu. Složení vakcíny bylo v souladu s WHO doporučením pro vakcinaci pro sezónu 2009/2010.

#### Definice

**Séroprotektce** je definována jako anti- HA titr  $\geq 40$ . **Sérokonverze** je definována buď jako vzestup titru anti-HA na  $\geq 40$  současně při negativní prevakcinační odpovědi nebo jako  $\geq 4$ -

násobný vzestup titru antiHA. **Faktor vzestupu anti-HA titru** udává poměr geometrických průměrů antiHA titrů před a po vakcinaci. **Index imunitní odpovědi** definujeme jako součet násobků vzestupu titrů antiHA v jednotlivých kmenech.

Dle definice Committee for Proprietary Medicinal Products je v populaci nad 60 let účinná vakcína definována >30% proporcí sérokonverze a postvakcinační séroprotektce >60% ve sledované populaci faktoru vzestupu anti-HA titru > 2.0 [119].

#### Statistická analýza

Data jsou vyjádřena pomocí mediánu a mezikvartilového rozpětí. K porovnání byl použit t-test a Mann-Whitney test v závislosti na rozdělení. Ke srovnání proporčních proměnných byl použit Fisherův exaktní test a  $\chi^2$  test. Byla provedena korelační analýza dle Spearmana. Hladina významnosti byla stanovena při  $p < 0.05$ . Statistická analýza byla prováděna s použitím software Statistica, v. 7, StatSoft.

#### 2.2.3 Výsledky

Základní charakteristiky souboru pacientů a kontrol jsou v tabulce 6. Ze 132 screenovaných HD pacientů bylo 8 vyřazeno pro vysoké markery zánětu a 2 pro elevaci jaterních enzymů. Studie se účastnilo celkem 122 hemodialyzovaných pacientů. Příčinou selhání ledvin byla nefroskleróza (n = 22), tubulointersticiální nefritida (n = 24), glomerulonefritida (n = 16), polycystická choroba ledvin (n = 7), diabetická nefropatie (n = 49) a bilaterální nefrektomie (n = 4). Pacienti byli dialyzováni 3x týdně po dobu 4 hodin (4.0–5.0) s užitím ultračistého dialyzátu a high flux polysulfonových membrán. Účinnost dialýzy podle spKt/V byla 1.60 (1.38–1.71), při zanedbatelné reziduální renální funkci. Celkem 3 ze 40 screenovaných kontrol byly vyřazeny (dvě pro akutní infekci a 1 pro neadekvátně kontrolovanou hypertenzi). Celkem 37 zahájilo studii. Odhadovaná glomerulární filtrace v kontrolní skupině dle rovnice CKD-EPI kreatinin 2009 byla 72 mL/min (61-77).

**Tabulka 6.** Základní charakteristika souboru

	<b>Hemodialyzovaní (n = 122)</b>	<b>kontroly (n = 37)</b>	<b>P</b>
<b>Věk, roky</b>	68 (61 – 75)	60 (42- 69)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Pohlaví, muži/ženy</b>	75/47	17/20	<b>0.15</b>
<b>Arteriální hypertenze, n (%)</b>	101 (83)	25 (68)	<b>0.08</b>
<b>Kardiovaskulární onemocnění, n (%)</b>	43 (35)	12 (33)	<b>0.91</b>
<b>Diabetes, n (%)</b>	54 (44)	4 (11)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Doba na dialýze, měsíce</b>	29 (15-26)	-	<b>N/A</b>
<b>Hemoglobin, g/L</b>	113 (105-121)	139(133 – 148)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Erythropoetin, IU/týden</b>	5,000 (2,500-9,000)	-	<b>N/A</b>
<b>Dávka intravenózního železa v předchozích 12 týdnech, mg</b>	375 (0-625)	-	<b>N/A</b>
<b>Albumin, g/L</b>	41 (39 – 43)	48 (46 – 50)	<b>&lt;0.001</b>
<b>C-reaktivní protein, mg/L</b>	3 (1 – 8)	1 (1 - 2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Interleukin 6, ng/L</b>	4.61 (3.24 – 8.08)	0.98 (0.71 – 1.85)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Transferrin, g/L</b>	1.74 (1.53 – 1.97)	2.59 (2.43 – 2.82)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Železo, μmol/L</b>	10.6 (8.4 – 13.4)	18.4 (13.2 – 21.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Saturace transferrinu, %</b>	24 (19 – 33)	25 (21 – 35)	<b>0.67</b>
<b>Solubilní transferrinové receptory, mg/L</b>	3.18 (2.27 – 3.94)	2.51 (2.33 – 3.19)	<b>&lt;0.02</b>
<b>Hepcidin, μg/L</b>	21.6 (10.4 – 35.6)	10.3 (8.2 – 17.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ferritin, μg/L</b>	555 (436- 819)	107 (65 – 168)	<b>&lt;0.001</b>

Odpověď na chřipkovou vakcínu

Vzestup titrů protilátek byl v populaci hemodialyzovaných v případě kmenů H1N1 a B významně nižší než u kontrol. Kontroly vykazovaly intenzivnější produkci protilátek, než dialyzovaná populace. Index imunitní odpovědi definovaný jako součet vzestupu titrů anti-HA protilátek byl u dialyzovaných významně nižší než v kontrolní skupině ( $p < 0.001$ ). Séroprotektivních hodnot anti-HA však dosáhlo v obou skupinách vysoké a srovnatelné procento osob. Proti kmenům H1N1, H3N2 a B mělo po vakcinaci protektivní titry 80%, 93%, respektive 49% jedinců ve skupině dialyzovaných a 94%, 100%, respektive 66% v kontrolní skupině. Podrobné údaje o protilátkové odpovědi na chřipkovou vakcínu jsou v tabulce 7.

**Tabulka 7.** Imunitní odpověď na chřipkovou vakcínu v sezóně 2009/2010 dle jednotlivých hemagglutininů

	<b>A/Brisbane/59/2007(H1 N1)</b>		<b>A/Brisbane/10/2007(H3 N2)</b>		<b>B/Brisbane/60/2008 (B)</b>	
	hemodialyzováni (n=122)	kontroly (n=37)	hemodialyzováni (n=122)	kontroly (n=37)	hemodialyzováni (n=122)	<b>kontroly (n=37)</b>
<b>SC, %</b>	43	<b>73<sup>a</sup></b>	43	54	36	62 <sup>a</sup>
<b>(95% CI)</b>	(34.4-52.7)	(55.9-86.2)	(33.7-51.9)	(36.9-70.5)	(27.6-45.2)	<b>(44.8-77.5)</b>
<b>SP<sub>pre</sub>, %</b>	39	27	67	62	23	<b>5</b>
<b>(95% CI)</b>	(30.6-48.6)	(13.8-44.1)	(58.1-75.4)	(44.8-77.5)	(15.8-31.4)	<b>(0.7-18.2)</b>
<b>SP<sub>post</sub>, %</b>	80	94	93	100	49	<b>66</b>
<b>(95% CI)</b>	(71.2-86.3)	(81.8-99.3)	(86.5-96.6)	(90.5-100)	(40-58.4)	<b>(44.8-77.5)</b>
<b>HI<sub>pre</sub> GMT</b>	23.7	<b>17.2<sup>a</sup></b>	50.8	48.2	12.9	8.4 <sup>a</sup>
<b>(95% CI)</b>	(20.5-27.5)	(11.5-25.8)	(41.4-62.3)	(34.4-67.7)	(10.8-15.4)	<b>(6.5-11.1)</b>
<b>HI<sub>post</sub> GMT</b>	69.4	<b>114.2<sup>a</sup></b>	141.2	151.3	30.6	<b>39.3</b>
<b>(95% CI)</b>	(58.6-82.2)	(86.2-151.3)	(120.6-165.3)	(114.9-199)	(24.8-37.8)	<b>(26.2-58.9)</b>
<b>Faktor vzestupu anti-HA titru</b>	2.9	<b>6.6<sup>b</sup></b>	2.8	3.1	2.4	4.7 <sup>a</sup>
<b>(95% CI)</b>	(2.5-3.5)	(4.3-10.2)	(2.4-3.2)	(2.3-4.2)	(2-2.8)	<b>(3.1-7)</b>

SC = sérokonverze; SP<sub>pre</sub>, SP<sub>post</sub> = pre-, postvakcinační séroprotektce rate; HI<sub>pre</sub> GMT, HI<sub>post</sub> GMT = geometrický průměr pre-, postvakcinačního Anti-HA titru;

<sup>a</sup> p <0.05 dialyzovaní vs. kontroly; <sup>b</sup> p <0.001 dialyzovaní vs. kontroly

V subanalýze jsme se pokusili posoudit odpověď na očkování u imunologicky naivních jedinců, tedy u těch kteří vstupují do očkování s nulovými anti-HA titry ve všech typech vakcinovaných kmenů. Imunologicky naivních jedinců bez anti-HA protilátek proti všem třem vakcinačním kmenům bylo 27 (22%) ve skupině dialyzovaných a 13 (35%) v kontrolní skupině. Nižší úrovně séroprotektce u dialyzovaných bylo dosaženo pouze u kmene A/H1N1. Na další dva vakcinační kmeny reagovaly obě subpopulace srovnatelně, stejně tak není signifikantní rozdíl v indexu imunitní odpovědi, jak ukazuje tabulka 8.



**Tabulka 8.** Imunitní odpověď na chřipkovou vakcínu u naivních jedinců (s nulovou hladinou vstupních anti-HA protilátek)

	Dialyzovaní (n=27)	Kontroly (n=13)	P
<b>A H1N1 SP<sub>post</sub>, % (95% CI)</b>	59 (38.8-79.6)	100 (75.3-100)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>A H3N2 SP<sub>post</sub>, % (95% CI)</b>	78 (57.8-91.4)	100 (75.3-100)	<b>NS</b>
<b>B SP<sub>post</sub>, % (95% CI)</b>	37 (19.4-57.6)	46 (19.2-74.9)	<b>NS</b>
<b>Index imunitní odpovědi (průměr±SD)</b>	21±17	27±12	<b>NS</b>

SP<sub>post</sub> = postvakcinační séroprotektce

V univariantsní analýze jsme zjišťovali, zda a jak jednotlivé parametry inflamace a metabolismu železa korelují s imunitní odpovědí. Proměnnou reprezentující intenzitu individuální imunitní odpovědi byl index imunitní odpovědi (součet vzestupů anti-HA titrů proti třem vakcinačním kmenům). Negativním prediktorem imunitní odpovědi se ukázaly vysoký ferritin a interleukin 6, naopak vysoký albumin a transferin byl asociován s lepší imunitní odpovědí. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 8. Statistická významnost korelací není příliš silná. Po rozdělení celé studijní populace na HD osoby a kontroly, byly v obou skupinách zachovány výše popsané korelační trendy, ale bez statistické signifikance.

**Tabulka 9.** Korelační analýza indexu imunitní odpovědi s vybranými parametry inflamace a metabolismu železa (Spearmanův korelační koeficient)

	Všichni očkovaní (n=159)	
	R	P
<b>Albumin</b>	0.16	0.04
<b>C-reaktivní protein</b>	0.1	0.89
<b>Interleukin 6</b>	-0.2	0.01
<b>Transferrin</b>	0.26	0.001
<b>Železo</b>	0.1	0.2
<b>Saturace transferrinu</b>	-0.05	0.50
<b>Solubilní transferrinové receptory</b>	-0.04	0.65
<b>Hepcidin</b>	-0.12	0.14
<b>Ferritin</b>	-0.21	0.006

Pokusili jsme se identifikovat charakteristiky jedinců se špatnou tvorbou protilátek. Oddělili jsme kvartil s nejnižšími hodnotami indexu celkové odpovědi (skupina weak responders, 35 dialyzovaných a 6 kontrol) od zbytku skupiny (others, 87 dialyzovaných a 31 kontrol). Zastoupení dialyzovaných a kontrol bylo ve skupinách srovnatelné (P=0.12). V podskupině se

špatnou protilátkovou odpovědí byla patrná významně vyšší hladina ferritinu ( $P=0.02$ ) a nižší hladina transferrinu ( $P=0.001$ ). V ostatních biochemických testech rozdíly nebyly prokázány.

#### 2.2.4 Diskuze

V provedené multicentrické kontrolované studii analyzujeme možné souvislosti mezi imunitní odpovědí na chřipkovou vakcínu a parametry inflamace a metabolismu železa. Podle našich znalostí nebyla dosud publikována studie podobného rozsahu, která by u hemodialyzovaných osob a kontrol paralelně studovala zmíněné parametry. Studie probíhala ve třech dialyzačních centrech a současně byly studovány kontrolní subjekty bez renální dysfunkce žijící ve stejné oblasti České republiky. Maximální úsilí bylo věnováno tomu, aby věková struktura kontrol odpovídala populaci na hemodialýze, protože věk silně ovlivňuje imunitní responzi [120]. Nábor dobrovolníků ve věku srovnatelném s naší dialyzační populací (medián 68 let) byl obtížný. V české populaci je nedůvěra k vakcinaci a mimo rizikové skupiny je proočkovanosť minimální. Podstatná část dobrovolníků odmítla z důvodu nutnosti opakovaného krevního odběru (párová séra na anti-HA protilátky). Většina kontrol byli důchodci (bývalí zaměstnanci nemocnice) nebo rodinní příslušníci zaměstnanců. Úmyslně jsme netestovali klienty v domovech důchodců (nursing home residents), protože tato populace je epidemiologicky zcela odlišná od hemodialyzovaných pacientů léčených na ambulantní bázi [83]. Nakonec jsme museli akceptovat do studie i několik studentů medicíny, čímž se věk skupiny snížil. Medián věku kontrol 60 let je však velmi blízko věku naší hemodialyzované populace (68 let). Také rozdíl v sérovém albuminu je statisticky významný, ale medián 41 g/L u HD osob vylučuje významnou malnutrici.

Ukázali jsme, že imunitní responze chronicky dialyzovaných osob je horší, než u osob bez renální dysfunkce. Přesto byla vakcinace hemodialyzovaných osob smysluplná, protože titry protilátek dosáhly u většiny nemocných séroprotektivních hodnot. V populaci hemodialyzovaných byl patrný trend k vyšší prevakcinační séroprotekcii, což je dáno pravidelnou vakcinací v předchozích letech.

Předchozí studie prokázaly buď srovnatelnou responzi HD osob a kontrol [121, 122] nebo sníženou reaktivitu HD osob [123-125]. Přehled výsledků některých studií u dialyzovaných

osob sumarizuje tabulka 10. Závěry recentně publikovaného přehledu potvrzují, že vakcinace proti chřipce by měla být povinnou součástí péče o dialyzované nemocné [126].

**Tabulka 10.** Publikované studie vakcinace proti chřipce u dialyzovaných nemocných.

	Populace		Vakcinační kmen	Sérokonverze (%)	Séroprotektce (%)	Výsledek
<b>Vogtlander NP et al. [124]</b>	44 pacientů; 19 zaměstnanců nemocnice; 13 rezidentů pečovatelského ústavu	HD	A/Sydney/5/97 (H3N2)	26* vs. 65 vs. 0	77 vs. 94 vs. 90	* horší odpověď u HD pacientů
			A/Beijing/262/95 (H1N1)	44* vs. 100 vs. 40	46* vs. 94 vs. 40	
			B/Beijing	23* vs. 65 vs. 10	87 vs. 100 vs. 80	
<b>Labriola L et al. [134]</b>	53 pacientů; 32 zdravých kontrol	HD	A/California/2009 (H1N1)	N/A	64* vs. 94	* horší odpověď u HD pacientů
<b>Eiselt J et al. [118]</b>	40 pacientů; 46 rezidentů pečovatelského ústavu	HD	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	20 vs. 11	27 vs. 24	NS
			A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	52 vs. 39	85 vs. 96	
			B/Florida/4/2006	40 vs. 48	95 vs. 98	
<b>Scharpé J et al. [130]</b>	201 pacientů; 41 zdravých kontrol	HD	A/New Caledonia/20/99 (H1N1)	24* vs. 45	81 vs. 71	* horší odpověď u HD pacientů
			A/Panama/2007/99 (H3N2)	25 vs. 30	87 vs. 83	
			B/Shangdong/7/97	19 vs. 28	86 vs. 49	
<b>Mastalerz-Migas A et al. [125]</b>	71 očkovaných HD pacientů; 39 neočkovaných HD pacientů; 63 zdravých kontrol	HD	A/Brisbane/59/2007(H1N1)	37 vs. 2 vs. 65	39 vs. 4 vs 65	Statistická významnost neuvedena
			A/Brisbane/10/2007(H3N2)	66 vs. 3 vs. 70	67 vs. 7 vs 75	
			B/Brisbane/60/2008 (B)	67 vs. 0 vs. 38	70 vs. 3 vs 38	
<b>Kielberger et al. (naše práce)</b>	122 pacientů, 37 zdravých kontrol	HD	A/Brisbane/59/2007(H1N1)	43* vs. 73	80 vs. 94	* horší odpověď u HD pacientů
			A/Brisbane/10/2007(H3N2)	43 vs. 54	93 vs. 100	
			B/Brisbane/60/2008 (B)	36* vs. 62	49 vs. 66	

Nelze však vyloučit, že pozitivní efekty vakcinace na morbiditu a mortalitu jsou pouze asociací a nejsou kauzální. Osoby, které neodmítnou vakcinaci nebo se o ni aktivně hlásí, mají i jiné atributy, které je mohou zvýhodnit, např. zdravější životní styl, vyšší socioekonomický statut). Tuto hypotézu podporuje studie, která prokázala pozitivní „efekt chřipkové vakcíny“ i v případě, že vakcína neobsahovala kmen, který způsobil epidemii [89].

Naše studie nehodnotila morbiditu a mortalitu podmíněnou chřipkovou infekcí. Vzhledem k počtu osob ve studii a mírnému průběhu chřipkové epidemie v našem regionu nebylo hodnocení klinického efektu možné.

Jedním z cílů naší práce bylo identifikovat vztah mezi protilátkovou odpovědí a parametry zánětu a metabolismu železa. Negativní vliv inflamace na morbiditu a mortalitu dialyzovaných osob je dobře znám [127]. Inflamace těsně souvisí s metabolismem železa a u hemodialyzovaných pacientů je tato problematika zvláště složitá [128]. Dostatečná zásoba železa je podmínkou pro dobrou responzi na erythropoetin, ale již mírné zvýšení zásobního železa nebo malá dávka intravenózního železa může oslabit imunitu buněčnou i protilátkovou imunitu nebo zvýšit riziko bakteriémie [96, 129]. Vzhledem k popsaným souvislostem jsme se zaměřili u vakcinovaných osob na sledování vztahu imunitní response k parametrům železa a inflamace.

Osoby s vyšší hodnotou sérového albuminu a transferinu měli lepší responzi, což pravděpodobně souvisí s nižší úrovní inflamace nebo lepším nutričním stavem. Vyšší hladiny ferritinu a interleukinu 6 byly spojeny s horší produkcí protilátek. Významná asociace mezi albuminem, transferrinem, interleukinem 6 a ferritinem a produkcí protilátek byla prokázána při hodnocení celé skupiny vakcinovaných osob. Po rozdělení na hemodialyzované osoby a kontroly byl zachován stejné trendy, ale asociace ztratila statistickou významnost, pravděpodobně v důsledku malého vzorku.

V předchozí práci našeho týmu jsme prokázali u tzv. nonresponderů (osob, které nedosáhli seroprotektivních titrů proti žádnému z vakcinačních kmenů) velmi vysoký ferritin (medián 821 ug/L) v porovnání s respondery (571 ug/L) [118]. V současné studii byl medián ferritinu celé skupiny hemodialyzovaných nižší (555 ug/L), nejspíše v důsledku méně agresivní suplementace intravenózním železem. Zatímco v předchozí studii byla v 12 týdnech před vakcinací podána kumulativní dávka 625 mg intravenózního železa, v současné studii to bylo 375 mg. Naše nálezy jsou rozdílné od studie Scharpého, který našel pozitivní asociaci mezi ferritinem a imunitní odpovědí, ale pouze proti kmeni H1N1 [130]. Vysvětlení tohoto rozdílu je obtížné, protože vzájemné ovlivňování imunitního systému a metabolismu železa je komplexní a oboustranné. Zhoršení imunitní reakce je prokázáno jak při deficitu, tak přetížení železem [92]. Vliv mohla mít odlišná suplementace železa nebo suboptimální ferritin v nejnižším kvartilu v Scharpého studii a supraoptimální v naší studii, protože medián

hladiny ferritinu u skupiny hemodialyzovaných byl v naší studii o 42% vyšší (555 versus 390 ug/L).

Stanovení hladiny hepcidinu coby klíčového regulátoru rovnováhy železa ukázalo vyšší hladiny ve skupině hemodialyzovaných oproti kontrolám, avšak jeho hladina významně neovlivňuje imunitní responzi na chřipkovou vakcinaci. Stejně tak nebyla prokázána asociace u ostatních sledovaných parametrů metabolismu železa.

V literatuře jsou široce diskutovány nástroje k posílení imunitní odpovědi na chřipkovou vakcínu. Efekt podání booster vakcinační dávky není jednoznačně potvrzen [131, 132]. Také použití adjuvancií je obtížné pro porovnání s ohledem na odlišné vakcinační kmeny [133].

Hlavními limitacemi je zmíněná věková odlišnost porovnávaných skupin, dále absence klinického dopadu očkování na morbiditu a mortalitu. Současně je třeba zmínit i použití nestandardní veličiny – indexu celkové imunitní odpovědi na vakcínu, nicméně tento postup lze považovat za korektní kvantifikaci imunitní odpovědi na očkování.

### 2.2.5 Závěr

Prezentujeme multicentrickou kontrolovanou studii, která sledovala responzi na chřipkovou vakcínu a paralelně hodnotila vztah tvorby protilátek k markerům inflamace a metabolismu železa hemodialyzovaných osob a obecné populace. Byla prokázána nižší intenzita imunitní odpovědi u hemodialyzovaných osob, ale většina z nich dosáhla séroprotekce. Studie ukázala nehomogenitu HD populace a identifikovala nízký albumin a transferrin a vysoký ferritin a interleukin 6 jako prediktory insuficientní imunitní odpovědi. Tito pacienti by mohli profitovat z alternativních způsobů vakcinace (přídavná vakcinace či použití adjuvantní vakcíny).

## Seznam zkratek

ATG	Anti-thymocytární globulin
CKD	Chronické onemocnění ledvin
CMV	Cytomegalovirus
ESRD	End stage renal disease- konečné selhání ledvin
HD	Hemodialýza
HIV	Virus získané imunodeficience
Nramp2	natural resistance- associated macrophage protein
OKT3	Monoklonální anti CD-3 protilátka (Orthoclone)
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PD	Peritoneální dialýza
SD	směrodatná odchylka
USRDS	United States Renal Data System

### 3. Reference

1. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B et al. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 356-63.
2. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000; 58: 1758-64.
3. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67: 1216-33.
4. Ando M, Shibuya A, Yasuda M et al.: Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2497-503.
5. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, Girndt M: T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1217-23.
6. Kato S, Chmielewski M, Honda H et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1526-33.
7. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 869-76.
8. Khan IH, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int Suppl.* 1993; 41: S143-8.
9. Guo H, Liu J, Collins AJ, Foley RN. Pneumonia in incident dialysis patients-the United States Renal Data System. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 680-6.
10. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2001; 120: 1883-7.
11. Robinson J. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease--what is the data? *Am J Nephrol.* 2004; 24: 402-9.
12. Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, Collins AJ. The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2934-9.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
14. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. For the WHO Global Surveillance and Monitoring Project. Global burden of tuberculosis estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999; 282: 677-686.
15. Hussein MM, Mooji JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Sem in Dial* 2003; 16: 38-44.
16. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006; 13: 199-204.
17. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 1083-8.
18. Fasolo LR, Rocha LM, Campbell S, Peixoto AJ. Diagnostic relevance of pyuria in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70:2035.
19. Eisinger RP, Asghar F, Kolasa C, Weinstein MP. Does pyuria indicate infection in asymptomatic dialysis patients? *Clin Nephrol.* 1997; 47: 50-1.
20. Hyodo T, Yoshida K, Sakai T et al. Asymptomatic hyperleukocyturia in hemodialysis patients analyzed by the automated urinary flow cytometer. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 402–406.
21. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006; 20: 401– 409.
22. Yacoub R, Kassis N. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Global Infect Dis.* 2011; 3: 383–389.
23. Abbott K, Swanson J, Richter F, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 353–362.
24. Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2414 –2415.
25. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 252-64.
26. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 19–23.



27. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J* 2005; 2: 32–35.
28. Ciszek M, Pac,zek L, Bartłomiejczyk I, et al. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation*. 2005; 80: 1128 –1130.
29. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2001 to 2010; 2010.
30. Thomson PC, Stirling CM, Geddes CC et al. Vascular access in haemodialysis patients: a modifiable risk factor for bacteraemia and death. *QJM* 2007; 100: 415–422.
31. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011; 79: 587-98.
32. Ramanathan V, Chiu EJ, Thomas JT et al. Healthcare costs associated with hemodialysis catheter-related infections: a single-center experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 606–609.
33. Mokrzycki MH, Singhal A. Cost-effectiveness of three strategies of managing tunnelled, cuffed haemodialysis catheters in clinically mild or asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2196–2203.
34. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, et al. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 2000; 58: 2543.
35. Kairaitis LK, Gottlieb T. Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1710.
36. Bander SJ, Schwab SJ. Overview of central catheters for acute and chronic hemodialysis access. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 25, 2014.).
37. Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit. Care Med*. 2005; 33: 13–20.
38. Hamilton HC, Foxcroft DR. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in patients requiring long-term intravenous therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004084.
39. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 779.

40. Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1045.
41. Danese MD, Griffiths RI, Dylan M, et al. Mortality differences among organisms causing septicemia in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10: 56.
42. Dugué AE, Levesque SP, Fischer MO, et al. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 70.
43. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006;48 Suppl 1:S248-73.
44. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 670.
45. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1.
46. Allon M, Sexton DJ. Tunneled, cuffed hemodialysis catheter-related bacteremia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 28, 2014.).
47. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 275.
48. Saad TF. Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1114-24.
49. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 Suppl 1:S2.
50. Burkart JM. Microbiology and therapy of peritonitis in continuous peritoneal dialysis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 28, 2014.).
51. Li PK, Szeto CC, Piraino B et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 393-423.
52. Mujais, S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int* 2006; 70: S55-62.

53. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia-Naveiro R et al. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 274–284.
54. Burkart JM. Pathophysiology and prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 11, 2014.).
55. Piraino B, Bernardini J, Brown E et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int*. 2011; 31: 614-30.
56. Nessim SJ, Bargman JM, Austin PC, Nisenbaum R, Jassal SV. Predictors of peritonitis in patients on peritoneal dialysis: results of a large, prospective Canadian database. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1195–200.
57. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ et al. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2991–2998.
58. Piraino B, Sheth H. Peritonitis - does peritoneal dialysis modality make a difference? *Blood Purif*. 2010; 29: 145-9.
59. Kim DK, Yoo TH, Ryu DR, et al. Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit Dial Int* 2004; 24: 424-432.
60. Burkart JM. Clinical manifestations and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 11, 2014.)
61. Hall G, Bogan A, Dreis S, et al. New directions in peritoneal dialysis patient training. *Nephrol Nurs J* 2004; 31: 149-54.
62. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, et al. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis* 2012; 205: 211-14.
63. Zhang LJ, Hanff P, Rutherford C, Churchill WH, Crumpacker CS. Detection of human cytomegalovirus DNA, RNA, and antibody in normal donor blood. *J Infect Dis*. 1995;171: 1002-6.
64. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1143-51.
65. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, et al. The association of cytomegalovirus seropairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to

- the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003; 3: 445-51.
66. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094-7.
67. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 840-6.
68. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on longterm recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329–337.
69. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010;89: 779-95.
70. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013; 96: 333-60.
71. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006. 6: 2134–43.
72. Reischig T, Jindra P, Hes O et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008. 8: 69–77.
73. Reischig T, Hribova P, Jindra P et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1588-97.
74. Thomson WW, Shay DK, Weitraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–86.
75. Thomson WW, Shay DK, Weitraub E, et al. Influenza associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333–40.
76. Centers for Disease Control and Prevention: Influenza Symptoms and the Role of Laboratory Diagnostics. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases 2011.

77. Nicoll A, Tsoлова S and ECDC SIIP Team. Priority risk groups for influenza vaccination. August 2008.
78. Gilbertson DT, Unruh M, McBean, et al. Influenza vaccination delivery and effectiveness in end stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738 – 43.
79. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al: Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10: 521-6.
80. Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, et al. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. *Transplantation* 2009; 87: 1530-7.
81. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1192-7.
82. Cavdar C, Sayan M, Sifil A, et al. The comparison of antibody response to influenza vaccination in continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2003; 37: 71-6.
83. Fulop T, Pawelec G, Castle S, Loeb M.: Immunosenescence and vaccination in nursing home residents. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 443–448.
84. Grekas D, Alivanis P, Kalekou H, Papayianni K, Karamouzis M, Tourkantonis A. Acute cyclosporin A renal dysfunction in dogs reversed by calcium antagonists and antiplatelet agents. *Ren Fail.* 1992;14: 493-8.
85. Provinciali M, Montenovolo A, Di Stefano G et al. Effect of zinc or zinc plus arginine supplementation on antibody titre and lymphocyte subsets after influenza vaccination in elderly subjects: a randomized control trial. *Age Ageing* 1998; 27: 715-722.
86. Schmoranzler F, Fuchs N, Markolin G et al. Influence of a complex micronutrient supplement on the immune status of elderly individuals. *Int J Vitam Nutr Res* 2009; 79: 308-318.
87. Gardner EM, Bernstein ED, Popoff KA, Abrutyn E, Gross P, Murasko DM. Immune response to influenza vaccine in healthy elderly: lack of association with plasma beta-carotene, retinol, alpha-tocopherol, or zinc. *Mech Ageing Dev.* 2000;117: 29-45.

88. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36: 1072-7.
89. McGrath LJ, Kshirsagar AV, Cole SR, Wang L, Weber DJ, Stürmer T, Brookhart MA. Influenza vaccine effectiveness in patients on hemodialysis: an analysis of a natural experiment. *Arch Intern Med*. 2012;172: 548–54.
90. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH et al. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87: 710–713.
91. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010; 142: 24-38.
92. Cheraiyl BJ. Iron and Immunity: Immunological Consequences of Iron Deficiency and Overload. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2010; 58:407–415.
93. Wang L, Cherayil BJ. Ironing out the wrinkles in host defense: interactions between iron homeostasis and innate immunity. *J Innate Immun*. 2009; 1: 455-64.
94. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147-150.
95. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics* 2009; 2: 2.
96. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 354–365.
97. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009;75:976-981.
98. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1051-56.
99. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*; 29: 263-73.
100. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:279-335.
101. Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1 Suppl 1:S9-18.

102. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3070-80.
103. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Liu E, Kopple JD: A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 : 671 –684.
104. Das A: Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 467-75.
105. McCarthy JM, Karim MA, Krueger H, Keown PA: The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1277-82.
106. Humar A, Snyderman D; AST Infectious Diseases Community of Practice: Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (suppl 4): S78-S86.
107. Tilden DP, Chapman J, Davey PJ, Solly ML, Crowley S: A decision-analytic economic evaluation of valacyclovir prophylaxis for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 312-320.
108. Legendre CM, Norman DJ, Keating MR: Valacyclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: an economic evaluation. *Transplantation* 2000; 70: 1463-68.
109. Squifflet J, Legendre C: The economic value of valacyclovir prophylaxis in transplantation. *J Infect Dis* 2002; 186 (suppl 1): 116-122.
110. Hagenmeyer EG, Häussler B, Hempel E, et al: Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplantation* 2004;77:1545-60.
111. Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, et al: The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:357-361.
112. Schnitzler, MA, Lowell, JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC: The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following

- cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003; 3: 445-451.
113. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A: Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2449-58.
114. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO: Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation* 2011; 91: 237-244.
115. Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland SER, Matas AJ: Association between cytomegalovirus disease and chronic rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1879-83.
116. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al: Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1843-46.
117. Legendre C, Beard SM, Crochard A, et al: The cost-effectiveness of prophylaxis with valganciclovir in the management of cytomegalovirus after renal transplantation. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 172—182.
118. Eiselt J, Kielberger L, Sedláčková T, Racek J, Pazdiora P. High ferritin, but not hepcidin, is associated with a poor immune response to an influenza vaccine in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115: c147-53.
119. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccine (revision). London, CPMP/BWP/214/96, 1997, pp 1–18.
120. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of Immune Responses to Vaccines in Elderly Persons. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 1078–84.
121. Osanloo EO, Berlin BS, Popli S. Antibody responses to influenza vaccination in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 14: 614–18.
122. Antonen JA, Hannula PM, Pyhala R. Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients. *Nephron* 2000; 86: 56–61.



123. Cappel R, Van Beers D, Liensard C. Impaired humoral and cell mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33: 21–25.
124. Vogtlander NP, Brown A, Valentijn RM, et al. Impaired response rate but satisfying protection rates to influenza vaccination in dialysis patients. *Vaccine* 2004; 2199–2201.
125. Mastalerz-Migas A, Steciwko A, Brydak LB: Immune response to influenza vaccine in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Adv Exp Med Biol*, 2013; 756: 285–90.
126. Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis--a review. *Med Sci Monit.* 2013; 19: 1013-8.
127. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 1251–63.
128. Coyne D. Iron indices: what do they really mean? *Kidney Int Suppl.* 2006 May;(101):S4–8.
129. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snyderman DR, Jaber BL. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1090–4.
130. Scharpé J, Peetermans WE, Vanwalleghem J et al. Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis: an open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 77–85.
131. Tanzi E, Amendola A, Pariani E et al. Lack of effect of a booster dose of influenza vaccine in hemodialysis patient. *J Med Virol* 2007; 79: 1176-1179.
132. Song JY, Cheong HJ, Ha SH et al. Active influenza immunization in hemodialysis patients: comparison between single– dose and booster vaccination. *Am J Nephrol* 2006; 26: 206–211.
133. Dikow R1, Eckerle I, Ksoll-Rudek D, et al. Immunogenicity and efficacy in hemodialysis patients of an AS03(A)-adjuvanted vaccine for 2009 pandemic influenza A(H1N1): a nonrandomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 716-23.

134. Labriola L, Hombrouck A, Maréchal C et al. Immunogenicity of an adjuvanted 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1424–8.

## **4. Přílohy**

### **4.1 Prohlášení autora**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citovala všechny použité prameny. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze této práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni 16.4.2014

MUDr. Lukáš Kielberger

## **4.2 Identifikační záznam**

Kielberger Lukáš. Infekční komplikace při chronickém selhání ledvin (Infectious complications in chronic renal failure). Plzeň, 2014. 63 stran, 4 přílohy.

Dizertační práce. Univerzita Karlova, Lékařská fakulta UK v Plzni, 1.Interní klinika FN Plzeň.

Školitel: Eiselt, Jaromír.

## 4.3 Seznam publikací autora

### a) s impakt faktorem

Eiselt J, **Kielberger L**, Sedláčková T, Racek J, Pazdiora P. High ferritin, but not hepcidin, is associated with a poor immune response to an influenza vaccine in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(2):c147-53. **IF 1.652**

**Kielberger L**, Bouda M, Jindra P, Reischig T. Pharmaco-economic impact of different regimens to prevent cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):407-16. **IF 1.596**

Sedláčková T, Racek J, Rajdl D, **Kielberger L**, Eiselt J, Malánová L, Babuška V. Relationship between hepcidin and ferritin in haemodialysed patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Aug;125(15-16):448-52. **IF 0.81**

### b) bez impakt faktoru

**Kielberger L**, Eiselt J. Chřipka - Specifika prevence a léčby u pacientů s náhradou funkce ledvin. *Aktuality v nefrologii*, 2012; 18(4): 141-146.

### c) Publikace v recenzním řízení

**Kielberger L.**, Eiselt J., Sedláčková-Turková T., Racek J., Malánová L., Pazdiora P. Immune response to influenza vaccine in dialysis patients: the effect of iron status and inflammation. Přijato k recenzi do *Nephron Clin Pract* 4.3.2014.

### Prezentace na kongresech a sympoziích

**Kielberger L**, Klaboch J. U koho a proč musím při prvním kontaktu vyšetřit acidobazickou rovnováhu. *Seminář 1. Interní kliniky FN Plzeň*, Plzeň. 5.5.2009

**Kielberger L.**, Reischig T., Jindra P., Třeška V. Ekonomické aspekty různých profylaktických režimů CMV infekce u pacientů po transplantaci ledviny. III. česko-slovenský transplantační kongres. *50. Studentská vědecká konference*, Plzeň. 12.5.2010. Abstrakt ve sborníku.

Eiselt J., **Kielberger L.**, Sedláčková T., Racek J., Pazdiora P. Imunitní odpověď na chřipkovou vakcínu ve vztahu k metabolismu železa u dialyzovaných osob. *Kongres České nefrologické společnosti*, Praha, 11.6.2010. Abstrakt ve sborníku.

**Kielberger L.**, Reischig T., Jindra P., Třeška V. Ekonomické aspekty různých profylaktických režimů CMV infekce u pacientů po transplantaci ledviny. III. česko-slovenský transplantační kongres. Špindlerův Mlýn. 16.-18.9.2010. Abstrakt ve sborníku.

**Kielberger L.**, Eiselt J., Sedláčková T., Racek J., Malánová L., Pazdiora P. Analýza rezpozitivity na vakcinaci proti chřipce u chronicky dialyzovaných pacientů v souvislosti s úrovní systémového zánětu. *51.Studentská vědecká konference*, Plzeň. 19.5.2011. Abstrakt ve sborníku.

**Kielberger L.** Imunoabsorbce a její využití v klinické praxi. *Seminář 1. Interní kliniky FN Plzeň*. Plzeň. 20.3.2012

**Kielberger L.**, Eiselt J., Kačer M., Vostrý M., Reischig T.: Pokles hladin plazmatického albuminu během extrakorporální léčebné imunoabsorbce. *52.Studentská vědecká konference*, Plzeň. 3.5.2012. Abstrakt ve sborníku.

**Kielberger L.**, Kačer M. Imunoabsorbce a její využití. *Seminář: Aktuální stav transplantací v TC Plzeň*. Plzeň. 23.5.2012

**Kielberger L.**, Eiselt J., Kačer M., Vostrý M., Reischig T. Albumin loss as a significant side effect in extracorporeal immunoadsorption. VIII. Trilateral Czech-German-Polish Symposium on Nephrology and Young Investigator Forum. Praha. 5.-6.10.2012. Abstrakt ve sborníku.

**Kielberger L.** Výběr z nových nefrologických doporučení KDIGO v klasifikaci a léčbě chronického onemocnění ledvin. *Seminář 1. Interní kliniky FN Plzeň*. Plzeň. 23.4.2013.

**Kielberger L. Komplikace při zavádění tunelizovaného centrálního žilního katetru. Seminář**  
*1. Interní kliniky FN Plzeň, Plzeň. 16.5.2013*

**Kielberger L.** Zkušenosti s imunoabsorpční na nefrologickém pracovišti I. interní kliniky.  
*Seminář: Imunoabsorpční terapie v klinické praxi. Plzeň. 14.11.2013*

**Posterová sdělení:**

Reischig T, **Kielberger L**, Jindra P, Treska V. The economic impact of different regimens to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *14th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris. 30.8.-2.9.2009. Abstrakt ve sborníku.*

Eiselt J., **Kielberger L.**, Sedláčková T., Racek J., Pazdiora P. Hemodialysis Patients with Low and Moderate Level of Inflammation Show a Comparable Immune Response to Influenza Vaccine. *American Society of Nephrology - Renal Week 2010, Denver, CO, USA. 16.11.-21.11.2010. Abstrakt ve sborníku.*

**Kielberger L**, Eiselt J, Kačer M, Vostrý M, Reischig T. Albumin loss as a relevant side effect in extracorporeal immunoabsorption. *ISN World Congress of Nephrology. HongKong. 31.5.-3.6.2013. Abstrakt ve sborníku.*