

DLOUHODOBÉ HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ANGIOPLASTIKY TEPNY TRANSPLANTOVANÉ LEDVINY

LONG TERM RESULTS OF ANGIOPLASTY OF RENAL GRAFT ARTERY

původní práce

Jan H Peregrin¹
Jarmila Stříbrná¹
Jiří Lácha²
Jelena Skibová³

¹Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie IKEM, Praha

²Klinika nefrologie IKEM, Praha

³Oddělení statistiky IKEM, Praha

Přijato: 15. 4. 2007

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jan H. Peregrin, CSc.
Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: jan.peregrin@ikem.cz

Podporováno Výzkumným záměrem
IKEM (MZO 0023001).

SOUHRN

Peregrin JH, Stříbrná J, Lácha J, Skibová J. Dlouhodobé hodnocení výsledků angioplastiky tepny transplantované ledviny

Cíl. Zjistit, zda angioplastika zúžení tepny transplantované ledviny může pozitivně a dlouhodobě ovlivnit hypertenzi a funkci štěpu.

Metoda. Během 24 let jsme provedli celkem 58 PTRAs u 55 dospělých příjemců štěpu (3krát šlo o re-PTA). V souboru byli 34 muži, 21 žena, průměrný věk $41 \pm 10,6$ (18–72) let. Po vyřazení 7 technických neúspěchů jsme dlouhodobě sledovali 51 pacienta v intervalech 1. týden, 6. měsíc, 1., 2. a 3. rok. U nich byl hodnocen střední tepenný tlak (MAP) v mm Hg. Zlepšení hypertenze nejméně o 15 % proti výchozí hodnotě bylo hodnoceno jako významné. Funkce štěpu byla posuzována dle hodnot sérového kreatininu (Scr) a clearance kreatininu ($\text{CCr}/1,73 \text{ m}^2$). Za významnou byla brána změna o nejméně 20 % proti výchozí hodnotě.

Výsledky. Technický úspěch PTRAs byl 88,4 %. U příjemců ledvin s 51 PTRAs (u 3 re-PTAs pro restenózu) se významně zlepšila hypertenze (při stejném počtu antihypertenziv) v 62,5 % na konci sledování (MAP: $123 \pm 13,1$ klesl významně na $107 \pm 12,1$ mm Hg). Funkce štěpu posuzována podle $\text{CCr}/1,73 \text{ m}^2$ se na konci sledování zlepšila u 44,8 % souboru proti bazální hodnotě (CCr před PTRAs: $0,48 \pm 0,29$ vzestup na $0,78 \pm 0,47 \text{ ml/s}$). Stabilizovaná zůstala hodnota CCr u 27,6 % souboru. Komplikace při PTRAs byly zaznamenány u 25,5 % souboru, většinou bez klinických následků. Třicetidenní mortalita byla 1,8 % (jeden pacient).

SUMMARY

Peregrin JH, Stříbrná J, Lácha J, Skibová J. Long term results of angioplasty of renal graft artery

Aim. To evaluate long-term effect of renal angioplasty (PTRAs) on hypertension and renal function in subjects with renal artery stenosis of transplanted kidney (TRAS).

Method. Within a 24-year-period, 58 PTRAs in 55 adults (3 times Re-PTRA) with transplanted kidney were performed. The group included 34 males and 21 females, average age 41 ± 10.6 (18–72) years. After exclusion of 7 technical failures, 51 PTRAs were followed at one week, six months, one, two and three years after PTRAs. Hypertension improvement was defined as mean arterial pressure (MAP) decrease of at least 15 % from the pre-PTRA value. Graft function was evaluated by serum creatinine (Scr) and creatinine clearance (Ccr) levels, and the improvement was defined as a 20 % change.

Results. Technical success of PTRAs was 88.4 %. Among 51 kidney recipients at the end of FU, blood pressure improved in 65.2 % (MAP decreased from 123 ± 13.1 to 107 ± 12.1 mm Hg), but no patient remained normotensive without medication. Graft function improved in 44.8 % of patients and was stabilized in 27.6 % of them (average Ccr before PTRAs: 0.48 ± 0.29 , after PTRAs: $0.78 \pm 0.47 \text{ ml/s}$). PTRAs complications were observed in 25.5 % of procedures, most often with no clinical sequel. Thirty days mortality was 1.8 % (one patient).

Conclusion. PTRAs in kidney recipients is valuable mainly for preserving graft function.

Závěr. Výsledky PTRa u příjemců ledvin nasvědčují tomu, že přínosem je především zlepšení nebo zachování funkce štěpu.

Klíčová slova: perkutánní transluminální angioplastika, posttransplantační hypertenze, selhání funkce transplantované ledviny, stenóza tepny transplantované ledviny, transplantovaná ledvina.

Key words: percutaneous transluminal angioplasty, posttransplant hypertension, kidney graft failure, transplanted kidney artery stenosis, transplanted kidney.

ÚVOD

Stenóza tepny štěpu (TRAS), která může být příčinou zvýšení krevního tlaku (BP) a poklesu až ztráty renální funkce, je poměrně vzácnou komplikací po transplantaci ledvin. Význam její diagnostiky však spočívá v možnosti úspěšného ovlivnění hypertenze a/nebo zachránění funkce štěpu invazivním výkonem, dnes především perkutánní transluminální angioplastikou (PTRa).

Dosavadní studie, většinou na menších souborech příjemců ledvin, přináší důkazy o přínosu PTRa jak pro léčbu hypertenze, tak pro zlepšení nebo stabilizaci funkce štěpu (1–3).

V této retrospektivní studii byly hodnoceny výsledky PTRa provedené v našem centru od konce roku 1980 do května 2004 u souboru 55 příjemců ledvin, u kterých bylo diagnostikováno TRAS a byli indikováni k PTRa.

MATERIÁL A METODA

Ve studii je soubor 55 dospělých příjemců ledvin, transplantovaných v letech 1968–2001, u kterých bylo pro nález TRAS provedeno 58 PTRa – u třech z nich opakovaně pro restenózu. V případě re-PTA bylo sledování pacienta považováno za ukončené a re-PTA byla považována za novou angioplastiku (tedy de facto za nového pacienta). V souboru byli 34 muži a 21 žena, v době PTRa ve věku 18–72 let, průměr $41 \pm 10,6$ let. S výjimkou dvou pacientů s ledvinou transplantovanou ze žijícího dárce, měli všichni ledvinu z kadaverózního dárce. Ve všech, kromě jednoho případu, byla ledvina transplantovaná anastomózou „koncem ke straně“ na zevní, či společnou iliackou tepnu, jedenkrát šlo o anastomózu „koncem ke konci“ na vnitřní iliackou tepnu. O první transplantaci ledviny (Tx) se jednalo u 44 jedinců, o druhou ledvinu u devíti pacientů a o třetí štěp u dvou příjemců ledvin. Diabetiků bylo 6 (10%).

PTRa byla provedena v letech od konce roku 1980 – do května roku 2004, v průměru 28 (0,1–348) měsíců po transplantaci. Indikací k PTRa byla ve 24 % hypertenze, ve 34 % zhoršení funkce štěpu a ve 41 % oboje. U 7 pacientů (13 %) byl již zahájen dialyzační program.

Technický neúspěch byl zaznamenán u 7 PTRa (11,6 %) (z toho u dvou ve stadiu selhání funkce štěpu, jeden už v dialyzačním programu) a tito jedinci byli z dalšího sledování vyloučeni a hodnoceni odděleně jako jakási „kontrolní“ skupina.

U příjemců ledvin byl sledován krevní tlak systolický (TKs), diastolický (TKd) a střední arteriální tlak (MAP) vypočtený jako $1/3 \times (\text{TKs} - \text{TKd}) + \text{TKd}$, měřený rtuťovým sfingmomanometrem nebo aneroidem. Za významné

zlepšení byla hodnocena změna MAP o 15 % ve srovnání s výchozí hodnotou před PTRa při stejném nebo menším počtu antihypertenziv. Funkce štěpu byla hodnocena podle clearance kreatininu/ $1,73 \text{ m}^2 \text{ ml/s}$ a podle hladin sérového kreatininu (Scr: $\mu\text{mol/l}$, hodnoty byly stanoveny Jaffé metodou). Za významnou byla brána změna $\pm 20 \%$ bazální hodnoty před PTRa (1–5). V průběhu tříletého sledování byly uvedené hodnoty stanoveny v 1. týdnu, v 6. měsíci, v 1. roce, ve 2. roce a ve 3. roce sledování ve vztahu k hodnotám naměřeným před PTRa.

Statistické hodnocení

Jednotlivé skupiny byly mezi sebou porovnávány dvouvýběrovým t-testem nebo Mannovým–Whitneyovým pořadovým testem, a chí-kvadrát testem. Pravděpodobnost přežívání štěpu jsme určovali Kaplanovým–Meierovým testem.

Metoda PTRa

Diagnóza TRAS byla v prvních letech prováděna na základě klinické symptomatologie, od druhé poloviny 80. let minulého století na základě duplexní sonografie, později v kombinaci s MR angiografií. Zúžení tepny štěpu bylo vždy potvrzeno angiograficky, po pozitivní angiografii následoval vždy ve stejném sezení pokus o PTRa. Všechny PTRa byly provedeny z ipsilaterálního femorálního přístupu kromě jedné, kdy byl použit kontralaterální femorální přístup (u nemocné s anastomózou „koncem ke konci“ na vnitřní iliackou tepnu).

Ve všech případech jsme provedli primárně prostou angioplastiku balónkovým katétrem a tam, kde tepna na PTA nereagovala nebo kde došlo k disekci, jsme implantovali stent – celkem 5 případů.

Při klinickém sledování jsme se pokusili zodpovědět tyto základní otázky:

- Může PTRa pozitivně ovlivnit hypertenzi?
- Může PTRa zlepšit či stabilizovat zhoršující se funkci štěpu?
- Jsou výsledky PTRa dlouhodobé?
- Protože se diagnostické zobrazování, ale i intervenční instrumentarium i technika, za více než 24 let výrazně mění, pokusili jsme se zjistit, jak tento vývoj ovlivňuje výsledky PTRa. Rozdělili jsme proto soubor na dvě skupiny – z prvních 12 let a ze druhých 12 let časového úseku výkonů. Shodou okolností toto rozdělení koinciduje se zavedením plně digitálního katetrizačního sálu v roce 1992 (Angiostar, Siemens), před tímto datem byla angio-

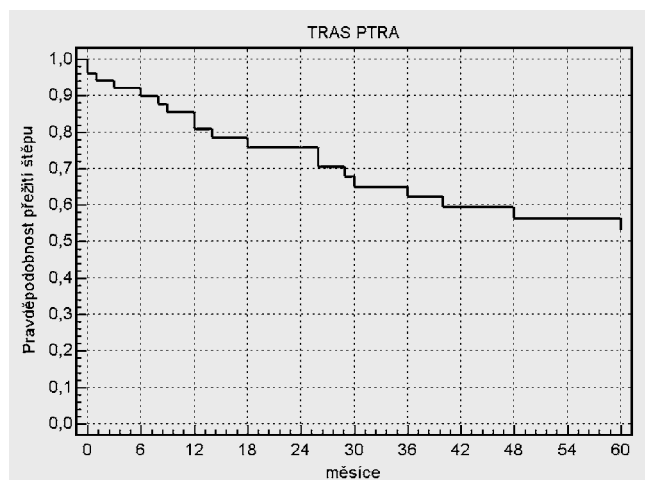
grafická diagnostika i intervence prováděna buď bez digitálního záznamu, nebo na DSA přístroji se dvěma analogovými záznamy (Angiotron, Siemens). Soubor za období let 1980–1992 se skládal ze 32 pacientů, průměrný věk $38 \pm 10,4$ let, soubor z let 1992–2004 se skládal z 26 pacientů s průměrným věkem $45 \pm 10,3$ roku. V první skupině jsme zaznamenali 5 (16 %) technických neúspěchů, takže klinicky bylo sledováno 27 pacientů, ve druhé skupině 2 (8 %) technické neúspěchy, takže jsme sledovali 24 pacienty.

VÝSLEDKY

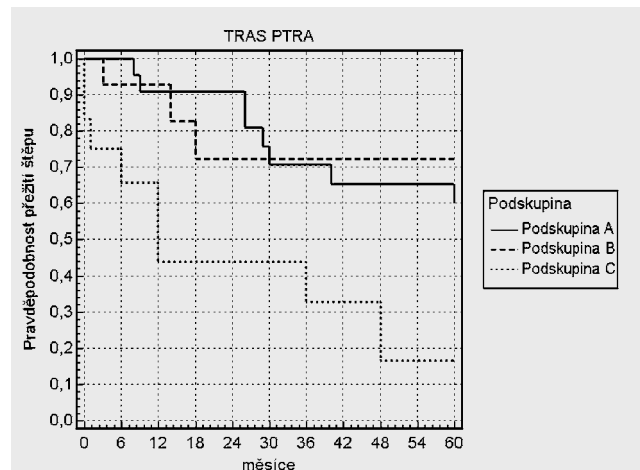
V souboru 55 příjemců ledvin se TRAS > 50 % bylo provedeno 58 PTRAs (u 3 jedinců opakovaně pro restenózu 13–22

měsíců po 1. PTRAs). Z dalšího sledování byli vyloučeni pacienti s technickým neúspěchem PTRAs ($n = 7$, tj. 11,6 %). V tříletém sledování tak zůstali příjemci ledvin s 51 provedenou angioplastikou. Technický úspěch s reziduální stenózou 0–30 % mělo 45 PTRAs (88 %), 30–50 % 6 PTRAs (12 %).

Průměrné hodnoty $\pm$ směrodatná odchylka (SD) středního (MAP) tepenného tlaku (mm Hg), počet antihypertenzních léků, clearance kreatininu (Ccr, $1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$) a sérového kreatininu (Scr: $\mu\text{mol/l}$) před angioplastikou a po dobu



Graf 1. Kaplanova–Meierova analýza pravděpodobnosti přežití štěpu pro celou skupinu 51 pacienta s PTRAs štěpu
Graph 1. Kaplan–Meier analysis of the graft survival probability in the whole group of 51 patients who underwent PTRAs



Graf 2. Kaplanova–Meierova analýza pravděpodobnosti přežití štěpu pro tři podskupiny pacientů rozdělených podle funkce štěpu před PTRAs

Podskupina A: 23 pacienti s hodnotou Ccr před PTRAs vyšší než $0,5/1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$

Podskupina B: 16 pacientů s hodnotou Ccr před PTRAs $0,2-0,5/1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$

Podskupina C: 12 pacientů s hodnotou Ccr před PTRAs nižší než $0,2/1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$

Graph 2. Kaplan–Meier analysis of the graft survival in three subgroups of patients sorted out according to pre-PTRA Ccr values

Subgroup A: 23 patients with pre-PTRA Ccr value above $0,5/1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$

Subgroup B: 16 patients with pre-PTRA Ccr value $0,2-0,5/1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$

Subgroup C: 12 patients with pre-PTRA Ccr value below $0,2/1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$

Tab. 1. Skupina 51 pacienta s transplantovanou ledvinou, tříleté sledování

Tab. 1. Group of 51 kidney recipients, three years of follow-up

	Před PTRAs – 0	1. týden	6. měsíc	1. rok	2. rok	3. rok
	n = 51	n = 51	n = 48	n = 44	n = 42	n = 40
	$\bar{x} \pm \text{SD}$ významnost	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$
MAP mm Hg	$123 \pm 13,1$	$111 \pm 10,5^{***}$	$109 \pm 7,4^{***}$	$108 \pm 10,3^{***}$	$107 \pm 10,6^{***}$	$107 \pm 12,1^{***}$
léky n	$3,0 \pm 0,9$	$2,5 \pm 1,0 \text{ NS}$	$2,5 \pm 1,2 \text{ NS}$	$2,5 \pm 1,3 \text{ NS}$	$2,3 \pm 1,3 \text{ NS}$	$2,6 \pm 1,2 \text{ NS}$
Scr $\mu\text{mol/l}$	311 ± 187	$277 \pm 154 \text{ NS}$	$230 \pm 138^{**}$	$266 \pm 176 \text{ NS}$	$283 \pm 193 \text{ NS}$	$327 \pm 238 \text{ NS}$
Ccr/ $1,73 \text{ m}^2/\text{ml/s}$	$0,49 \pm 0,29$	$0,60 \pm 0,34^{***}$	$0,70 \pm 0,40^{***}$	$0,63 \pm 0,37^{**}$	$0,64 \pm 0,45^{**}$	$0,59 \pm 0,43 \text{ NS}$
dialýza	6	4	6	6	10	14
chybějící data			D:2,L:1	D:3,L:3,R:1	L:4,D:3,R:2	L:5,R:3,D:3

Průměry a směrodatné odchylky hodnot MAP, clearance kreatininu, sérového kreatininu počet antihypertenziv, počet dialyzovaných pacientů a počet pacientů s chybějícími údaji jsou uvedeny.

MAP – střední tepenný tlak, Scr – sérový kreatinin, Ccr – clearance kreatininu, léky n – počet antihypertenziv, dialýza n – počet dialyzovaných pacientů, chybějící data – D: smrt, L: ztracen ze sledování, sledování krátké, R: Re-PTRA

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$, *** $p \leq 0,001$, NS – nevýznamné

(Hodnoty Scr a Ccr pacientů, kteří byli dialyzováni během sledování, jsou započteny; poslední hodnota před dialýzou je používána do výpočtu průměru až do konce sledování, i když pacient zemřel, nebo byl retransplantován.)

Average values and standard deviation of MAP values, creatinine clearance, serum creatinine, and number of antihypertensive drugs.

MAP – mean arterial blood pressure, drugs n – number of antihypertensive drugs, Scr – serum creatinine, Ccr – creatinine clearance, * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$, *** $p \leq 0,001$, NS – non-significant

(Scr and Ccr values of patients who started the dialysis are included, the last "pre-dialysis" value is included into the average value calculation till the end of follow-up (FU), even if the patient died or was retransplanted.)

Reasons for follow-up discontinuation (other than dialysis): D: death, L: lost to FU or FU too short, R: Re-PTRA

Tab. 2. Skupina 23 pacientů s transplantovanou ledvinou s hodnotou Ccr před PTRA vyšší než 0,5/1,73 m² ml/s, tříleté sledování
Tab. 2. Group of 23 kidney recipients with pre-PTRA Ccr value above 0.5/1.73 m² ml/sec, three years of follow-up

	Před PTRA	1. týden	6. měsíc	1. rok	2. rok	3. rok
	n = 23	n = 23	n = 23	n = 22	n = 20	n = 18
	ø. ± SD významnost	ø. ± SD	ø. ± SD	ø. ± SD	ø. ± SD	ø. ± SD
MAP mm Hg	130 ± 10,2	112 ± 7,0***	108 ± 8,3***	110 ± 11,3***	106 ± 10,3***	104 ± 7,9***
Scr µmol/l	185 ± 54	174 ± 52*	166 ± 72*	201 ± 104 NS	207 ± 134 NS	245 ± 177 NS
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,74 ± 0,24	0,82 ± 0,29*	0,89 ± 0,39*	0,78 ± 0,37 NS	0,84 ± 0,48 NS	0,72 ± 0,44 NS
dialýza n	0	0	0	1	1	3
chybějící data				L:1	L:1,D:1,R:1	D:2,L:2,R:1

Průměry a směrodatné odchylky hodnot MAP, clearance kreatininu, sérového kreatininu počet antihypertenziv, počet dialyzovaných pacientů a počet pacientů s chybějícími údaji jsou uvedeny.

MAP – střední tepenný tlak, Scr – sérový kreatinin, Ccr – clearance kreatininu, léky n – počet antihypertenziv, dialýza n – počet dialyzovaných pacientů, chybějící data – D: smrt, L: ztracen ze sledování, sledování krátké, R: Re-PTRA

*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,005, ***p ≤ 0,001, NS – nevýznamné

(Hodnoty Scr a Ccr pacientů, kteří byli dialyzováni během sledování, jsou započteny; poslední hodnota před dialýzou je používána do výpočtu průměru až do konce sledování, i když pacient zemřel, nebo byl netransplantován.)

Average values and standard deviation of MAP values, creatinine clearance and serum creatinine.

MAP – mean arterial blood pressure, Scr – serum creatinine, Ccr – creatinine clearance, *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,005, ***p ≤ 0,001, NS – non-significant

(Scr and Ccr values of patients who started the dialysis are included, the last "pre-dialysis" value is included into the average value calculation till the end of FU even if the patient died or was retransplanted.)

Reasons for follow-up discontinuation (other than dialysis): D: death, L: lost to FU or FU too short, R: Re-PTRA.

Tab. 3. Skupina 16 pacientů s transplantovanou ledvinou s hodnotou Ccr před PTRA 0,2–0,5/1,73 m² ml/s, tříleté sledování
Tab. 3. Group of 16 kidney recipients with pre-PTRA Ccr value 0.2–0.5/1.73 m² ml/s, three years of follow-up

	před PTRA	1. týden	6. měsíc	1. rok	2. rok	3. rok
	n = 16	n = 16	n = 14	n = 11	n = 10	n = 10
	ø. ± SD významnost	ø. ± SD	ø. ± SD	ø. ± SD	ø. ± SD	ø. ± SD
MAP mm Hg	122 ± 12,4	113 ± 11,9**	111 ± 10,5 NS	110 ± 8,8 NS	106 ± 7,9**	106 ± 6,2*
Scr µmol/l	292 ± 62	280 ± 80 NS	238 ± 240*	231 ± 102 NS	271 ± 138 NS	284 ± 145 NS
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,36 ± 0,06	0,54 ± 0,21***	0,61 ± 0,35*	0,57 ± 0,27*	0,54 ± 0,34 NS	0,58 ± 0,42 NS
dialýza n	0	1	3	4	5	6
chybějící data			L:1,D:1	D:2,L:2,R:1	L:2,D:2,R:2	L:2,R:2,D:2

Průměry a směrodatné odchylky hodnot MAP, clearance kreatininu, sérového kreatininu počet antihypertenziv, počet dialyzovaných pacientů a počet pacientů s chybějícími údaji jsou uvedeny.

MAP – střední tepenný tlak, Scr – sérový kreatinin, Ccr – clearance kreatininu, léky n – počet antihypertenziv, dialýza n – počet dialyzovaných pacientů, chybějící data – D: smrt, L: ztracen ze sledování, sledování krátké, R: Re-PTRA

*p ≤ 0,05, **p ≤ 0,005, ***p ≤ 0,001, NS – nevýznamné

(Hodnoty Scr a Ccr pacientů, kteří byli dialyzováni během sledování, jsou započteny; poslední hodnota před dialýzou je používána do výpočtu průměru až do konce sledování, i když pacient zemřel, nebo byl netransplantován.)

Average values and standard deviation of MAP values, creatinine clearance and serum creatinine.

MAP – mean blood pressure, Scr – serum creatinine, Ccr – creatinine clearance, *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,005, ***p ≤ 0,001, NS – non-significant

(Scr and Ccr values of patients who started the dialysis are included, the last "pre-dialysis" value is included into the average value calculation till the end of FU even if the patient died or was retransplanted.)

Reasons for follow-up discontinuation (other than dialysis): D: death, L: lost to FU or FU too short, R: Re-PTRA.

sledování jsou uvedeny v tabulce 1. Průměrné hodnoty Scr a Ccr byly ovlivněny hodnotami pacientů, kteří byli v průběhu sledování dialyzováni. (Pokud by tyto pacienti byli vyřazeni ze sledování při začátku dialýzy, tak by se tímto vlastně arteficiálně zlepšila průměrná hodnota výše zmíněných parametrů.) Proto jsme vytvořili tabulku, ve které byla použita poslední hodnota před dialýzou. (Poslední Scr a Ccr hodnoty před začátkem hemodialýzy byly přidány k hodnotám sledovaných nedialyzovaných pacientů až do konce sledování bez ohledu na to, jestli případně později zemřeli či byli transplantováni.) (tab. 1). Analýza podle Kaplan-Meiera sledující přežívání funkčního štěpu po angioplastice pro celou sledovanou skupinu je znázorněna v grafu 1.

Jelikož klinický výsledek PTA je ovlivněn funkcí štěpu před angioplastikou, rozdělili jsme skupinu do tří podskupin podle jejich Ccr hodnot před angioplastikou.

První podskupina (A) se skládá z 23 pacientů, kteří měli hodnotu Ccr před angioplastikou vyšší než 0,5 (Ccr/1,7 m² ml/s) (tab. 2, graf 2). Druhá podskupina (B) byla složena z 16 pacientů s významně zhoršenou funkcí štěpu (Ccr hodnoty mezi 0,2–0,5/1,7 m² ml/sec) (tab. 3, graf 2). Ve třetí podskupině (C) bylo 12 pacientů s buď selhávajícím štěpem (Ccr nižší než 0,2 /1,7 m² ml/s) (6 nemocných), nebo dialyzovaní pacienti (také 6 nemocných). Sledování těchto 12 pacientů po angioplastice je uvedeno v tabulce 4. Grafy 3 a 4 reprezentují analýzu změn MAP a Ccr hodnot ve srovnání s hodnotami před angioplastikou (změny o 15 % pro MAP a 20 % pro Ccr byly považovány za významné). Pouze pacienti z podskupiny A a B jsou hodnoceni, tzn., že pacienti s již selhávajícím štěpem či již dialyzovaní pacienti nejsou hodnoceni).

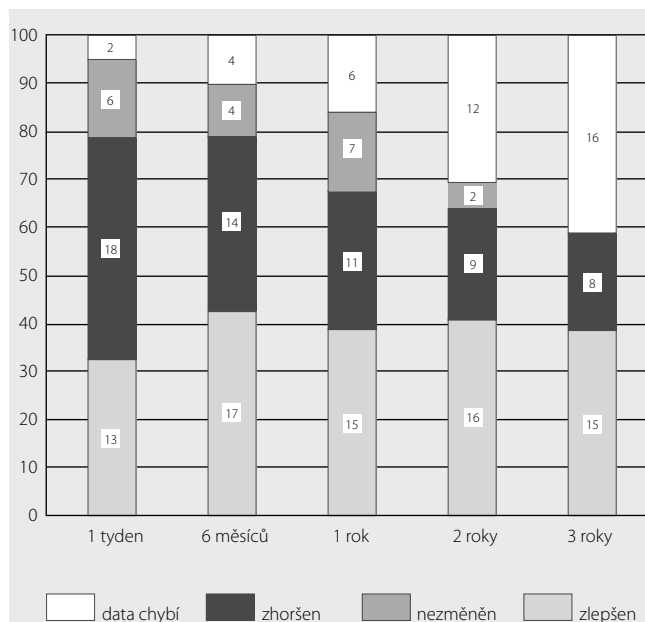
Sledování bylo nejčastěji ukončeno selháním štěpu a dialýzou (celkem 14 pacientů). Dle histologie byla nejčastější

Tab. 4. Výsledky tříletého sledování 12 pacientů s hodnotou Ccr před PTRa nižší než 0,2/1,73m² ml/s a pacientů již dialyzovanýchTab. 4. Results of a three-year-FU of 12 patients with pre-PTRA Ccr value below 0.2/1.73m² ml/sec or of patients who were already involved in dialysis programme for days/weeks

Pacient/sledování (měsíců)	0	0,2	6	12	24	36
1. Ccr/1,73 m ² ml/s	0,09	0,09	0,8	0,68	0,22	–
2. Ccr/1,73 m ² ml/s	0,17	0,22	0,64	0,42	0,59	0,71
3. Ccr/1,73 m ² ml/s	0,21	0,2	HD	–	–	–
4. Ccr/1,73 m ² ml/s	0,17	0,51	0,6	0,65	0,69	0,59
5. Ccr/1,73 m ² ml/s	0,2	0,2	0,14	HD	–	–
6. Ccr/1,73 m ² ml/s	0,17	0,18	HD	–	–	–
7. Ccr/1,73 m ² ml/s	HD	0,37	0,89	1,07	0,89	0,98
8. Ccr/1,73 m ² ml/s	HD	0,16	0,42	0,11HD	–	–
9. Ccr/1,73 m ² ml/s	HD	0,19	HD	–	–	–
10. Ccr/1,73 m ² ml/s	HD	0,12	HD	–	–	–
11. Ccr/1,73 m ² ml/s	HD	0,15	0,2	HD	–	–
12. Ccr/1,73 m ² ml/s	HD	0,28	0,41	0,17HD	–	–

Ccr – clearance kreatininu, HD – hemodialýza

Ccr – creatinine clearance, HD – hemodialysis

Graf 3. Změny MAP po PTRa ve tříletém sledování 39 pacientů s hodnotou Ccr před PTRa vyšší než 0,2/1,73m² ml/s

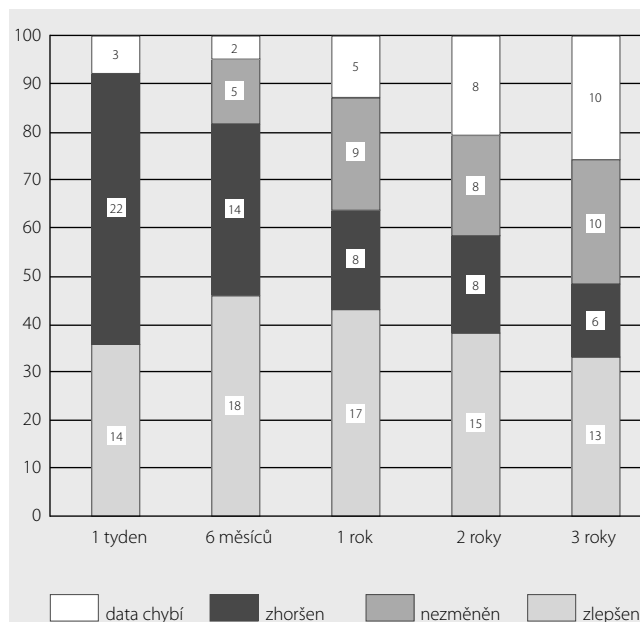
Zlepšen: MAP je nejméně o 15 % nižší než hodnota před PTRa. Nezměněn: MAP $\pm$ 15 % hodnoty před. Zhoršen: MAP nejméně o 15 % vyšší než hodnota před PTRa. Data chybí (konec sledování): 2 pacienti zemřeli, 5 pacientů ztraceno ze sledování, 3 pacienti restenóza/re-PTRA, 7 pacientů selhání štěpu/dialýza.

Graph 3. Changes of mean arterial blood pressure (MAP) after PTRa within a three-year-FU in the group of 39 patients with pre-PTRA Ccr value above 0.2/1.73m² ml/s

Improved: MAP value is at least by 15% lower than pre-PTRA value. No change: MAP $\pm$ 15 % of pre-PTRA value. Worsened: MAP is at least by 15 % higher than pre-PTRA value. No data available at the end of FU: died: 2 patients, lost to FU or short FU: 5 patients, restenosis/re-PTRA: 3 patients, failed graft/dialysis: 7 patients.

příčinou selhání štěpu chronická nefropatie, vzácně rekurentní IgA nefropatie (pouze u jednoho pacienta). Pět pacientů bylo ztraceno ze sledování (nebo bylo sledování příliš krátké).

Tři pacienti zemřeli v průběhu sledování, jeden z nich první měsíc po angioplastice, jeho smrt byla způsobena disekcí ascendentní aorty. Dva pacienti zemřeli 4–7 měsíců

Graf 4. Změny Ccr po PTRa ve tříletém sledování 39 pacientů s hodnotou Ccr před PTRa vyšší než 0,2/1,73m² ml/s

Zlepšen: Ccr je nejméně o 20 % vyšší než hodnota před PTRa. Nezměněn: Ccr $\pm$ 20 % hodnoty před PTRa. Zhoršen: Ccr je nejméně o 20 % nižší než hodnota před PTRa, nebo selhání štěpu/dialýza. Data chybí (konec sledování): 2 pacienti zemřeli, 5 pacientů ztraceno ze sledování, 3 pacienti restenóza/re-PTRA

Graph 4. Changes of Ccr values after PTRa within three years of FU in the group of 39 patients with pre-PTRA Ccr value above 0.2/1.73m² ml/s

Improved: Ccr value is at least by 20% higher than pre-PTRA value. No change: Ccr $\pm$ 20 % of pre-PTRA value. Worsened: Ccr is at least by 20 % lower than pre-PTRA value, or graft failure/dialysis. No data available at the end of FU: died: 2 patients, lost to FU or short FU: 5 patients, restenosis/re-PTRA: 3 patients.

po angioplastice, jeden pro septický šok a druhý pro plicní embolii. V žádném ze tří zmíněných případů nebyla příčina smrti ve vztahu s provedenou angioplastikou.

Hodnota MAP poklesla významně u 65,2 % pacientů (při nezměněném počtu antihypertenziv, žádný pacient nebyl normotenzní bez medikace) (graf 3). Funkce štěpu (hodnocená pomocí Ccr) se významně zlepšila v průběhu tříle-

Tab. 5. Výsledek sledování 4 pacientů indikovaných k angioplastice pro hypertenzi s technickým neúspěchem PTR

Tab. 5. Results of the FU of 4 patients with PTR technical failure in whom the indication to angioplasty was arterial hypertension

Pacient/sledování (měsíců)	0	0,2	6	12	24	36
1. MAP	111	148	135	120	132	120
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,87	0,72	0,73	0,87	1,02	1,15
2. MAP	128	121	112	129	92	103
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,87	0,85	0,85	0,99	0,88	1,14
3. MAP	131	129	121	105	111	111
Ccr/1,73 m ² ml/s	1,47	1,14	1,39	1,28	1,59	1,29
4. MAP	128	127	HD			
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,89	0,01				

Ccr – clearance kreatininu, HD – hemodialýza, MAP – střední tepenný tlak
Ccr – creatinine clearance, HD – hemodialysis, MAP – mean arterial blood pressure

tého sledování u 44,8 % pacientů a stabilizovala se u 27,6 %. Funkce štěpu se zhoršila u 27,6 % pacientů (graf 4). Podobné výsledky byly získány pro podskupinu pacientů A s hodnotami Ccr nad 0,5 /1,7 m² ml/s před angioplastikou (tab. 2).

V podskupině pacientů s výrazně zhoršenou funkcí štěpu (Ccr 0,2–0,5 /1,7 m² ml/sec) se průměrná hodnota funkce štěpu zlepšila v průběhu 6 měsíců po angioplastice, ale protože tři pacienti později ztratili úplně funkci štěpu, nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hodnotou Ccr před angioplastikou a na konci sledování (tab. 3). Analýza dle Kaplan–Meiera sledující přežívání funkčního štěpu překvapivě ukázala, že ačkoliv roční přežívání štěpu je horší pro skupinu s primárně zhoršenou funkcí štěpu (skupina B) na konci sledování se přežívání funkce štěpu v obou sledovaných podskupinách od sebe neliší.

Ve skupině C se selhávajícími nebo již selhanými štěpy u 6 ze 12 pacientů došlo ke zlepšení funkce štěpu po dobu minimálně 6 měsíců, tři z nich byli již dialyzováni před angioplastikou (tab. 4).

V „kontrolní“ skupině pacientů s technickým selháním PTA všichni tři pacienti, kteří podstoupili neúspěšnou angioplastiku pro selhávání štěpu, ztratili funkci štěpu krátce po neúspěšném pokusu o angioplastiku (tab. 5), zatímco tři ze čtyř pacientů, kteří byli léčeni pro hypertenzi, pokračovali s víceméně stabilní funkcí štěpu se stabilizovaným nebo mírně zlepšeným krevním tlakem při mírném zvýšení množství antihypertenziv (tab. 6). U čtvrtého pacienta z této skupiny došlo k zániku funkce štěpu v průběhu týdne po neúspěšné angioplastice: Pravděpodobnou příčinou byla kontrastem indukovaná nefropatie (byl to náš vůbec první pacient, u kterého jsme se pokusili o angioplastiku tepny transplantované ledviny). Díky neexistenci DSA bylo množství kontrastní látky, které jsme tehdy použili, evidentně vyšší než množství, které používáme v současnosti. Nadto šlo o kontrastní látku ionickou.

Podíváme-li se na dvě podskupiny rozdělené podle let, ve kterých byla angioplastika provedena, zjistíme, že se obě podskupiny významně liší. Pacienti z let 1980–1992 jsou mladší, jejich průměrná hodnota MAP je vyšší (126,5 ± 12,5 mm Hg) a funkce štěpu je lepší (průměrná hodnota Ccr 0,58 ± 0,34/1,7 m² ml/s) ve srovnání se skupinou z let 1992–2004 s průměrnými hodnotami MAP 120 ± 13,2 mm Hg a hodnotami Ccr 0,38 ± 0,19/1,7 m² ml/s. Analýza dle Kaplan–Meiera přežívání funkčního štěpu po PTA pro obě podskupiny je znázorněna v grafu 5. Podobné

Tab. 6. Výsledek sledování 3 pacientů indikovaných k angioplastice pro zhoršení funkce štěpu s technickým neúspěchem PTR

Tab. 6. Results of the FU of 3 patients with PTR technical failure who presented with pre-PTR graft function failure

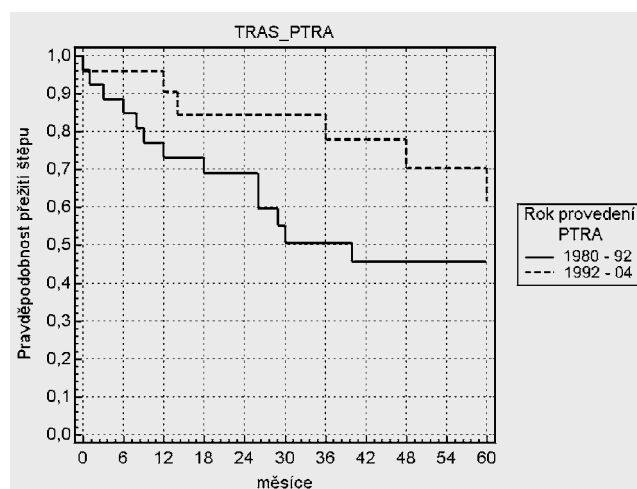
Pacient/sledování (měsíců)	0	0,2	
1. Scr μmol/l	506	964	HD
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,05	0,05	HD
2. Scr μmol/l	594	790	HD
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,17	0,15	HD
3. Scr μmol/l	510	760	HD
Ccr/1,73 m ² ml/s	0,12	0,03	HD

Ccr – clearance kreatininu, HD – hemodialýza
Ccr – creatinine clearance, HD – hemodialysis

s minulými výsledky přežívání štěpu bylo lepší v podskupině pacientů s horší hodnotou Ccr před angioplastikou (pacienti z let 1992–2004).

Komplikace PTR

Tři pacienti zemřeli v průběhu sledování, jeden z nich během prvního měsíce po PTR (tricetidenní mortalita 1,8 %) pro disekci ascendentní aorty. Dva pacienti zemřeli čtyři a sedm



Graf 5. Kaplanova–Meierova analýza pravděpodobnosti přežití štěpu pro dvě podskupiny pacientů rozdělených podle období, kdy byla PTR provedena

Graph 5. Kaplan–Meier analysis of the graft survival probability for two subgroups of patients divided according to the time point when PTR was performed

měsíců po PTRa na septický šok a na plicní embolii. V žádném případě nebyla příčina smrti ve vztahu k PTRa.

U 51 úspěšné PTRa jsme zaznamenali 13 komplikací (25,5 %):

Zhoršení funkce štěpu (kontrastem indukovaná nefrotoxicita) se vyskytlo u tří nemocných (vedlo ke ztrátě funkce u jednoho nemocného, u zbylých dvou bylo reverzibilní). Hematom/pseudoaneuryzma v tříse byl zaznamenán ve čtyřech případech, ve všech byl léčen perkutánní injekcí trombinu a/nebo ultrazvukem řízenou kompresí. V jednom případě došlo k uzávěru periferní větve štěpu (bez klinických následků). Disekci jsme zaznamenali u pěti případů, všechny byly léčeny implantací stentu bez klinických následků. Restenózu jsme prokázali třikrát (6,3 %), ačkoliv jsme neužívali stenty jako primoimplantaci.

DISKUZE

Incidence TRAS je udávána v rozmezí 1–23 % (6–10), počet pozitivních diagnóz vzrůstá se zavedením duplexní sonografie, CTA (11) a MRA (12), protože jsou diagnostikováni i asymptomatictí pacienti (13). Na širokém rozpětí referovaného výskytu TRAS se jistě podílí i nestandardní definice hemodynamické signifikace TRAS (5, 14). Za příčiny TRAS jsou považovány chirurgická chyba, typ štěpu – vyšší výskyt TRAS je udáván u kadaverosních pediatrických dárců (15, 16), i když ne všichni autoři tuto skutečnost potvrzují (17), imunologické příčiny (14, 18), CMV infekce (19, 20), progresse aterosklerotického onemocnění příjemce (21). PTRa je už po řadu let považována za metodu volby v léčbě TRAS (1, 3, 14). Obecně je referována technická úspěšnost TRAS 70–90 % (3, 22–25), nízké procento komplikací a výskyt restenózy mezi 10–12 % (26). Bylo dokumentováno, že pacienti se stenózou tepny štěpu mají horší nejen přežívání štěpu, ale i celkové přežívání (18).

Klinickými výsledky PTRa stenózy transplantované ledviny se samozřejmě zabývá řada prací. Převážná většina hodnocení je věnována ovlivnění hypertenze. Autoři se shodují, že u části nemocných se hypertenze po úspěšné angioplastice zlepšuje, prakticky nikdy ale nedochází k úplné normalizaci tlaku, výsledky jsou ale těžko srovnatelné pro nejednotnost hodnocení (2, 3). Etiologie hypertenze po transplantaci ledviny je jistě multifaktoriální. V naší skupině pacientů byl jeden z faktorů indukujících hypertenzi cyklosporin A užívaný k imunosupresi standardně od roku 1982.

V souboru pacientů průměrná hodnota MAP klesla statisticky významně proti hodnotě před angioplastikou, ale pouze čtyři pacienti měli tlak nižší (nebo stejný) než 140/90 mm Hg, přitom všichni byli na antihypertenzní medikaci. Je více než pravděpodobné, že renovaskulární hypertenze nebyla jedinou příčinou hypertenze u většiny našich pacientů. Přesto je ale třeba vědět, že hypertenze jakékoliv etiologie u pacientů s transplantovanou ledvinou zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění a hraje roli v chronickém zhoršování funkce štěpu (27). Zlepšená kontrola hypertenze po úspěšné angioplastice je tedy potvrzená, ale PTRa pravděpodobně nemá rozhodující roli v terapii zvýšeného krevního tlaku. Kromě toho farmakoterapie hypertenze se výrazně zlepšila v průběhu doby našeho sledování (1980–2004). Někteří pacienti, u kterých byla v 80. letech minulého století hypertenze jen

obtížně kontrolovatelná, jsou nebo by byli současnými farmaky léčení daleko lépe. To může být potvrzeno na našich třech pacientech, u kterých byla PTRa prováděna pro hypertenzi a u kterých jsme zaznamenali technický neúspěch. U všech tří se pokračovalo s farmakoterapií hypertenze, jejich vysoký tlak byl postupně lépe kontrolován než před neúspěšnou angioplastikou a u všech tří funkce štěpu zůstala stabilní (tab. 5).

V literatuře jsme doposud nenašli žádné zprávy o obnově funkce transplantované ledviny po úspěšné angioplastice, ale ostatní klinické výsledky včetně počtu technických neúspěchů a komplikací se neliší od většiny publikovaných prací (3, 22, 26). Kaplanova–Meierova analýza našich podskupin ale přináší překvapivé výsledky. Přežívání funkčního štěpu u podskupiny s výrazně zhoršenou funkcí (reprezentovanou hodnotami Ccr v rozsahu 0,2–0,5/1,7 ml/s) se nelišilo od přežívání štěpu s vstupními Ccr hodnotami nad 0,5/1,7 ml/s (graf 2). Tato skutečnost potvrzuje názor, že úspěšná angioplastika u selhávajícího ledvinového štěpu může hrát významnou roli v zachování funkce štěpu.

Výsledky podskupin pacientů z první a ze druhé poloviny naší retrospektivní skupiny ukázaly, že máme dvě téměř zcela odlišné skupiny pacientů. Podskupina pacientů s provedenou angioplastikou v období let 1890–1992 měla významně nižší průměrný věk, významně lepší funkci štěpu a hlavní indikací k angioplastice byla hypertenze. Nemocní, u kterých byla angioplastika provedena po roce 1992, jsou významně starší, mají významně horší funkci štěpu a nižší průměrnou hodnotu MAP. Tento rozdíl může být vysvětlen následujícím způsobem: V osmdesátých letech 20. století byl jedním z kritérií dostupnosti dialýzy věkový limit, to znamenalo, že starší pacienti nepřežívali dostatečně dlouho, aby se dočkali transplantace. Zřetelně horší funkce štěpu druhé podskupiny lze vysvětlit tím, že se nefrologové, kteří indikovali pacienty k angioplastice, postupně přesvědčili o tom, že indikace k PTA nemusí být pouze posttransplantační hypertenze, ale také zhoršení funkce štěpu. S postupným zlepšováním se technických a klinických výsledků angioplastiky v naší skupině došlo také k nárůstu počtu pacientů indikovaných k angioplastice pro selhávání štěpu.

V první podskupině jsme zaznamenali více technických selhání (16 %) ve srovnání s druhou podskupinou (8 %). To odpovídá částečně postupnému osvojení si techniky PTA a částečně postupnému zlepšování intervenčního instrumentaria a zobrazovacích technik. Podobně jako dříve zmíněná data prokazují výsledky Kaplanovy–Meierovy analýzy lepší přežití štěpu u pacientů z let 1992–2004, tzn. u pacientů s horší funkcí štěpu před angioplastikou. I tento výsledek podporuje význam angioplastiky u pacientů se stenózou tepny štěpu se zhoršenou funkcí.

Naše analýza má samozřejmě všechna negativa dlouhodobě retrospektivní studie. Diagnostické i terapeutické postupy se za posledních 24 let zásadně změny, stejně tak se změnila transplantační technika a zejména po-transplantační imunosupresivní léčba. Všechny tyto zmiňované změny mohly ovlivnit incidenci TRAS i výsledek PTRa. Přestože naše výsledky musí být interpretovány s ohledem na tyto skutečnosti, je možno shrnout, že úspěšná angioplastika stenózy tepny transplantované ledviny může stabilizovat nebo dokonce zlepšit zhoršující se funkci štěpu. Na rozdíl od terapie hypertenze, kde hraje angioplastika také roli, je medikamentózní ovlivnění selhání funkce štěpu obtížné až nemožné.

LITERATURA

1. Sankari BR, Geisinger M, Zelch M, Brouhard B, Cunningham R, Novick AC. Post-Transplant renal artery stenosis: Impact of therapy on long-term kidney function and blood pressure control. *J Urol* 1996; 155: 1860–1864.
2. Beecroft JR, Rajan DK, Clark TW, Robinette M, Stavropoulos SW. Transplant renal artery stenosis: outcome after percutaneous intervention. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1407–1413.
3. Patel NH, Jindal RM, Wilkin T, et al. Renal arterial stenosis in renal allografts: Retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 2001; 219: 663–667.
4. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for the reporting of renal revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 477–492.
5. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 142–148.
6. Chandrasoma P, Aberle AM. Anastomotic line renal artery stenosis after transplantation. *J Urol* 1986; 135: 1159–1162.
7. Lacombe M. Renal artery stenosis after renal transplantation. *Ann Vasc Surg* 1988; 2: 155–160.
8. Morris PJ, Yadav RV, Kincaid-Smith P, et al. Renal artery stenosis in renal transplantation. *Med J Aust* 1971; 1: 1255–1257.
9. Munda R, Alexander JW, Miller S, First MR, Fidler JP. Renal allograft artery stenosis. *Am J Surg* 1977; 134: 400–403.
10. Roberts JP, Ascher NL, Fryd DS, et al. Transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 1989; 48: 580–583.
11. Mell MW, Alfrey EJ, Rubin GD, Scandling JD, Jeffrey RB, Dafoe DC. Use of spiral computed tomography in the diagnosis of transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 1994; 57: 746–748.
12. Luk SH, Chan JH, Kwan TH, Tsui WC, Cheung YK, Yuen MK. Breath-hold 3D gadolinium-enhanced subtraction MRA in the detection of transplant renal artery stenosis. *Clin Radiol* 1999; 54: 651–654.
13. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 134–141.
14. Audard V, Matignon M, Hemery F, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant* 2006; 6: 95–99.
15. Marques M, Prats D, Sánchez-Fructoso A, et al. A. Incidence of renal artery stenosis in pediatric en bloc and adult single kidney transplants. *Transplantation* 2001; 71: 164–166.
16. Stanley P, Malekzadeh M, Diament MJ. Posttransplant renal artery stenosis: angiographic study in 32 children. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 487–490.
17. Fauchald P, Vatne K, Paulsen D, et al. Long-term clinical results of percutaneous transluminal angioplasty in transplant renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 256–259.
18. Wong W, Fynn SP, Higgins RM, et al. Transplant renal artery stenosis in 77 patients—does it have an immunological cause? *Transplantation* 1996; 61: 215–219.
19. Pouria S, State OI, Wong W, Hendry BM. CMV infection is associated with transplant renal artery stenosis. *QJM* 1998; 91: 185–189.
20. Humar A, Uknis M, Papalois V, Gillingham K, Matas A. Is there an association between cytomegalovirus and renal artery stenosis in kidney transplant recipients? (abstr). *Transplantation* 2000; 69: S386.
21. Becker BN, Odorico JS, Becker YT, et al. Peripheral vascular disease and renal transplant artery stenosis: a reappraisal of transplant renovascular disease. *Clin Transplant*. 1999; 13: 349–355.
22. Greenstein SM, Verstandig A, McLean GK, et al. Percutaneous transluminal angioplasty: the procedure of choice in the hypertensive renal allograft recipient with renal artery stenosis. *Transplantation* 1987; 43: 29–32.
23. Grossman RA, Dafoe DC, Shoenfeld RB, et al. Percutaneous transluminal angioplasty treatment of renal transplant artery stenosis. *Transplantation* 1982; 34: 339–343.
24. Benoit G, Hiesse C, Icard P, et al. Treatment of renal artery stenosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3600–3601.
25. Matalon TA, Thompson MJ, Patel SK, Brunner MC, Merkel FK, Jensik SC. Percutaneous transluminal angioplasty for transplant renal artery stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3: 55–58.
26. Gray DW. Graft renal artery stenosis in the transplanted kidney. *Transplant Rev* 1994; 8: 15–21.
27. Opelz G, Döhler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 19: 181–192.