

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



Autoreferát dizertační práce

INFEKČNÍ KOMPLIKACE PŘI CHRONICKÉM SELHÁNÍ LEDVIN

MUDr.Lukáš Kielberger

Plzeň 2014

Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na nefrologickém pracovišti 1. Interní kliniky LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Lukáš Kielberger

Školitel:

Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, PhD.
1. Interní klinika LFUK a FN Plzeň
alej Svobody 80, 30460 Plzeň

Oponenti:

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.
Interní klinika 2. Lékařské fakulty UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací studijního programu

„Vnitřní nemoci“ se koná dne:

Místo obhajoby:

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.
předseda komise pro obhajobu dizertačních prací v oboru Vnitřní nemoci

Obsah

Abstrakt	4
Abstract (English).....	5
Úvod	6
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.....	8
1.2.1 Respirační infekce	8
1.2.2 Uroinfekce	9
1.2.3 Katetrová infekce.....	10
1.2.4 Peritonitida asociovaná s peritoneální dialýzou	11
1.2.5 Cytomegalovirová infekce u nemocných po transplantaci ledviny.....	13
1.2.6 Chřipková infekce u pacientů se selháním ledvin	14
2. Praktická část.....	17
2.1 Farmakoekonomické aspekty jednotlivých profylaktických režimů cytomegalovirové infekce u pacientů po transplantaci ledviny	17
2.1.1 Východiska a cíle	17
2.1.2 Metodika.....	17
2.1.3 Výsledky.....	20
2.1.4 Diskuze.....	24
2.1.5 Závěr.....	25
2.2 Analýza rezpozitivity na chřipkovou vakcinaci s přihlédnutím k parametrům inflamace a parametrům metabolismu železa	26
2.2.1 Východiska a cíle	26
2.2.2 Metodika.....	26
2.2.3 Výsledky.....	27
2.2.4 Diskuze.....	29
2.2.5 Závěr.....	31
Použité zdroje.....	33
Seznam publikací autora	39

Abstrakt

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 farmakoeconomických dopadů. Druhá práce se věnuje imunitní odpovědi dialyzovaných osob na chřipkovou vakcínu.

Cílem první práce bylo posouzení ekonomických aspektů 4 různých přístupů k cytomegalovirové (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 séroprotekcii 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)

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 valganciclovir 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, valganciclovir 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.

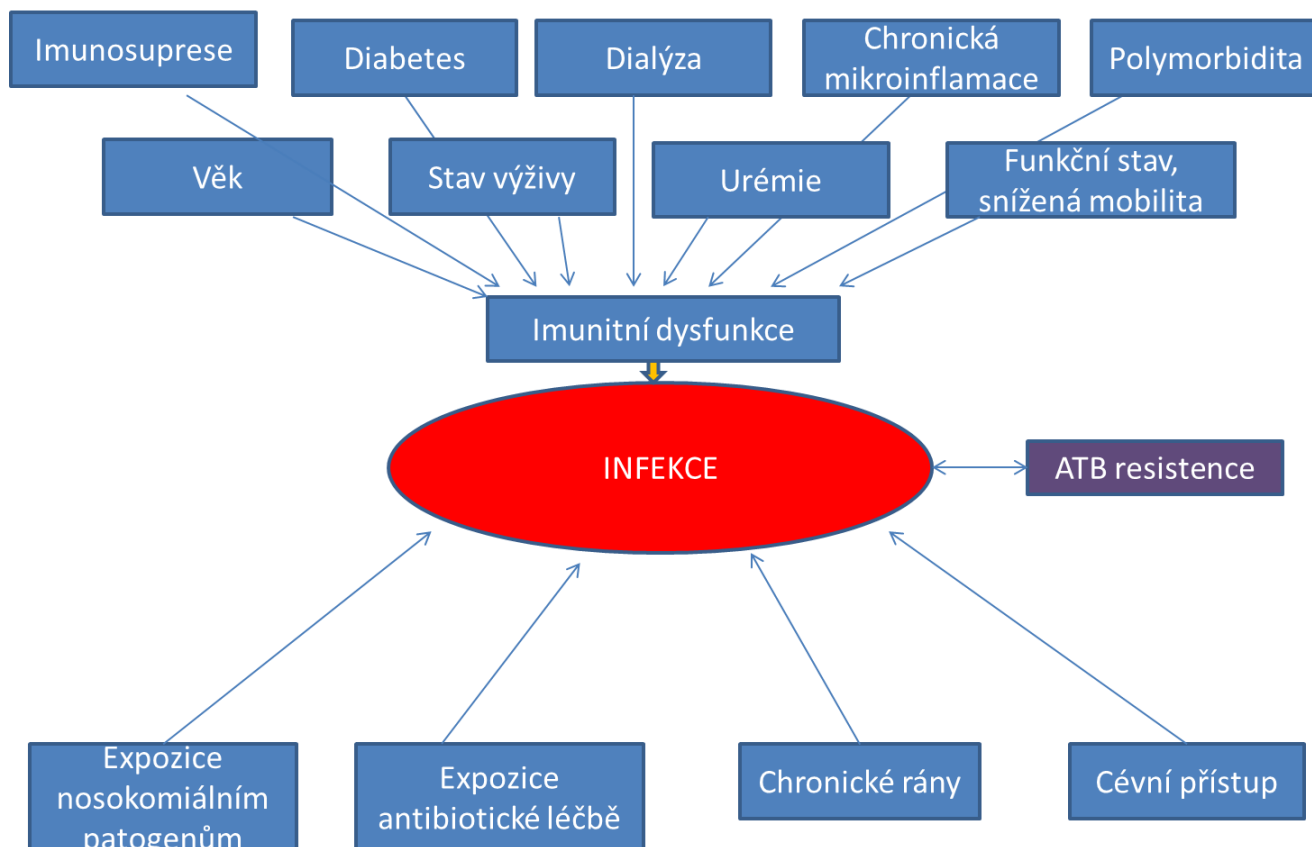
V analýze porovnávací infekční riziko se zdravou populací je riziko hospitalizace z infekční příčiny vyšší o 37% u populace s poklesem glomerulární filtrace na 45-60mL/min a dokonce o 64% vyšší u pacientů s poklesem glomerulární filtrace na 15-45 mL/min [1]. U pacientů s terminálním selháním ledvin toto 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 proinflammatorních 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. Th lymfocyty mají zásadní význam v regulaci imunitní odpovědi. Th1 lymfocyty produkují řadu proinflammatorních 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 analýzy USRDS 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 postvakačních 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 pětinásobně 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.

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 [14]. 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 [15].

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.

Významný problém představují uroinfekce ve skupině nemocných po transplantaci ledviny, kde uroinfekce představují 47 % podílu ze všech infekčních komplikací [16] a je příčinou sepse po transplantaci v 31% [17].

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 [18].

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 [19].

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 [20]. 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 [20, 21].

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 [22]. Naproti tomu existují práce ukazující subklinický vliv asymptomatické bakterurie na produkci proinflamatorních cytokinů, která může vést k dysfunkci štěpu [23]. Současná doporučení se k tomuto tématu nevyjadřují. Jednoznačně je doporučována léčba asymptomatické bakterurie u těhotných žen po orgánové transplantaci [20].

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 [24]. Riziko sepse je v případě přítomnosti dialyzačního katetru 2-5 krát vyšší v porovnání s arteriovenózní píštělí [25]. Katetrové infekce, resp. sepse jsou spojeny s nárůstem morbiditu a počtu hospitalizací a stejně tak i s nárůstem ekonomické zátěže [26]. Z retrospektivní analýzy vyplývají náklady na hospitalizaci a léčbu katetrové sepse vyčíslené na 23451 USD [27]. Starší práce analyzovala ekonomickou náročnost katetrové sepse zvládnutou ambulantně, kde náklady činily 7-15000

USD [28]. 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* [26]. 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 [29-31]. Na druhou stranu správné zásady péče o katetr stírají pak rozdíl v riziku infekce v závislosti na lokalizaci katetru [32, 33].

V kultivačních 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 [34, 35]. Infekce *staphylococcus aureus* jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou [36]. Z těchto nálezů také vyplývá antibiotická strategie léčby katetrových infekcí zahrnující vankomycin v kombinaci s širokospektrým antibiotikem zacílením na gramnegativní flóru (gentamicin nebo ceftazidim).

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 [29, 37].

V případě tunelizovaných katetrů je vynětí katetru indikováno v případech [37]:

- 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.

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 [37, 38]

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 [39, 40]. Mortalita této infekční komplikace se udává 3.5% - 5.9%, u mykotických peritonitid je však mortalita významně vyšší (27.5%) [41, 42]. 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 epizod/ pacient / rok. U 36% – 44% pacientů léčených peritoneální dialýzou dojde alespoň jednou k peritonitidě [41]. 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 [43].

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 [44], oproti tomu data z menších souborů favorizují automatizovanou peritoneální dialýzu [45, 46].

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*. 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 [47]. 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 kulturační 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 odezdnělé peritonitidě), přestupem lipidů a triglyceridů při lymfatické obstrukci, malignitě či probíhající akutní pankreatitidě, nebo odběrem po protražované výměně.

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 [40]. 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 (relabující infekce, refrakterní peritonitida či tunelová infekce,

mykotická peritonitida [40]. Z preventivních opatření je zásadní edukace nemocného a důsledná péče o výstup katetru. Intenzivnější trénink a volba vyhovující modalitý peritoneální dialýzy může vést k snížení incidence PD asociovaných peritonitid [48].

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 [49].

Séroprevalence CMV se liší podle regionů s trendem k vyšší séroprevalenci ve vyspělých zemích (40-100%) [50, 51]. 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% [51]. V analýze souboru dárců ledvin v USRDS registru činila prevalence CMV 60.8% u dárců ledvin [52].

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 [53]. 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 [54, 55]. 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 virémii je považován nález 2000-5000 kopií/mL [56]. V případě tkáňově invazivní infekce je diagnostika posílena o průkaz viru v biotickém 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 antivirovou profylaxi [57]. 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 virémie 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 valacyklovirem, 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 [58, 59]. 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 [60]. 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. 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 [61, 62]. Pacienti se selháním ledvin jsou považováni za rizikovou populaci a obecně se doporučuje prevence pravidelnou vakcinací [63, 64]. 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 [65]. V kohortě nemocných po orgánové transplantaci je v zimním období chřipka odpovědná za 42% infekcí horních cest dýchacích a 48% dolních cest dýchacích [66, 67]. Data z velkých registrů ukazují, že vakcinace proti chřipce je spojena s nižším rizikem ztráty štěpu a nižší mortalitou [68].

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 [69].

Jednoznačné prediktory séroresponze zatím nejsou definovány. Obecně je známa asociace nižší responze s vysokým věkem a malnutricí [70]. 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 [71, 72]. Stejně tak se u starší nedialyzované populace nepodařilo prokázat vliv dalších mikronutrientů na protilátkovou odpověď na chřipkovou vakcínu [73, 74]. Tyto výsledky lze přenést i na dialyzovanou populaci. Vliv obezity na protilátkovou odpověď u dialyzovaných pacientů nebyl prostudován. V observační analýze [75] 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. Pádým 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 [65]. 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 očkováni [76]. 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 letech, 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.

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 [77, 78].

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 [55, 79-85] Legendre et al. [81] provedl ekonomickou analýzu v prvních 6 měsících po transplantaci ukazující na výhody profylaxe valacyklovirem u příjemců v rizikové skupině D+/R-. V Khouryho analýze [58] 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.

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 formo gancikloviru (Cymevene, Hoffman-La Roche, UK) v dávce 1g 3x denně; n = 35
- 2) Skupina s tříměsíční profylaxí perorální formou valacykolviru (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 valacykolviru (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, Hofmann-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.

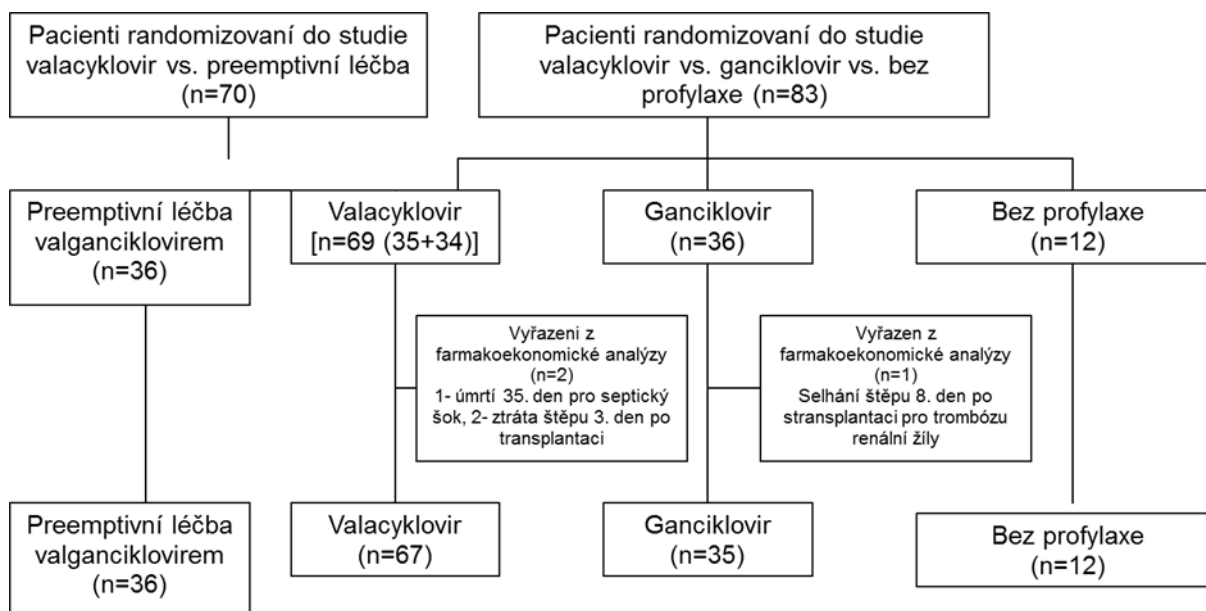
CMV nemoc byla definována jako symptomatická CMV nemoc manifestovaná CMV syndromem nebo tkáňově invazivní forma CMV nemoci. V obou studiích byla CMV nemoc léčena intravenózním ganciklovirem (Cymevene, Hofmann-La Roche, Switzerland) v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin po dobu 3 týdnů. V 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.

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 nebijícím 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 rejeckce byly léčeny vysokodávkovaným methylprednisolonem (Solu-Medrol, Pfizer; Greece). Steroid rezistentní formy akutní rejeckce byly léčeny polyklonálním králičím antithymocytárním globulinem (Fresenius, Germany) nebo monoklonální protilátkou OKT3 (Orthoclone, Cilag, Switzerland).

Graf 2. Zařazení pacientů do farmakoekonomické analýzy



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 kalkulován EUR 43/den. Mimořádné ambulantní návštěvy zahrnující péči lékaře a sestry jsou kalkulovány 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 [86, 87].

2.1.3 Výsledky

Do analýzy bylo zahrnuto celkem 150 pacientů. Rozdělení do jednotlivých skupin je shrnuto výše v grafu 2. Charakteristika pacientů je shrnuta v tabulce 1. 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 ± 1.37 g, průměrná doba profylaxe byla 91 ± 10 dní. V profylaktické ganciklovirové skupině byla průměrná denní dávka 1.44 ± 0.73 g a průměrná doba profylaxe 88 ± 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.

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

Tabulka 1. Základní charakteristika souboru

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

^aSignifikantní rozdíl při porovnání valacyklovirové skupiny se skupinou preemptivní léčby.

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.

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 [77, 88] vychází profylaxe valacyklovirem jako nejlevnější profylaktická strategie.

Tabulka 2. Mortalita a přežití štěpu

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

^aPárové porovnání valacyklovirové profylaxe se všemi ostatními režimy.

Tabulka 3. Incidence a charakteristika CMV infekce

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

^aPárové porovnání preemptivní léčba vs. skupina bez profylaxe ($p < 0.05$). ^bmnohočetné párové porovnání ukazuje na signifikantně vyšší výskyt CMV nemoci ve skupině bez profylaxe v porovnání se všemi ostatními přístupy ($p < 0.05$).

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, $p=0.07$). 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.

Tabulka 4. Analýza celkových nákladů spojených s CMV

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

*skupina bez profylaxe byla vyřazena z kalkulace. ^aPárové porovnání valacyklovir vs. ostatní skupiny ($p < 0.05$). ^bPárové porovnání obou profylaktických režimů vs. preemptivní léčba nebo skupina bez profylaxe ($p < 0.05$). ^cPárové porovnání skupiny bez profylaxe vs. všechny ostatní režimy ($p < 0.05$).

Tabulka 5. Analýza senzitivity.

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

^aNáklady při kalkulaci: Valacyklovir €0.57/500 mg tbl, Ganciklovir €2.24/250 mg tbl, Valganciklovir €8.1/450 mg tbl.

^bNáklady při kalkulaci: Valacyklovir €1.8/500 mg tbl, Ganciklovir €7.3/250 mg tbl, Valganciklovir €22.4/450 mg tbl.

^cNáklady při kalkulaci: €2721 za den hospitalizace pro CMV nemoc, €38 za ambulantní kontrolu.

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 setření 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 [89]. 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 [90] 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. 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 farmakoeconomické 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 [80]. Naše studie oproti tomu dává exaktní informaci o vynaložených prostředcích.

S ohledem na potenciální dlouhodobý benefit preemptivní léčby [60] bude třeba další randomizovaná studie založená na přímém porovnání s profylaxí valganciklovirem v našich podmínkách. 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 přepokládat 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.

2.1.5 Závěr

Podářilo 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 [57].

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

2.2.1 Východiska a cíle

Pacienti se selháním ledvin jsou považováni za rizikovou populaci a světové i evropské autority doporučují v této populaci pravidelnou vakcinaci proti sezónní chřipce [2, 13, 63, 64]. Chřipková vakcína u pravidelně hemodialyzovaných (HD) jedinců pravděpodobně snižuje riziko hospitalizace a mortalitu [65]. 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 [76]. Kromě vysokého věku nebo kardiovaskulárních a plicních komorbidit ovlivňují imunitní reaktivitu také inflamace a změny v metabolismu železa [91]. V předchozí práci naší skupiny studii jsme ukázali asociaci velmi vysoké hyperferritinémie s nízkou produkcí protilátek [92]. 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

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 vylučovací 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.

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°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°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.

Po odběru vstupních vzorků byla aplikována intramuskulárně vakcína proti sezónní chřipce (Influvac® 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 ≥ 40 . **Sérokonverze** je definována buď jako vzestup titru anti-HA na ≥ 40 současně při negativní prevakcinační odpovědi nebo jako ≥ 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 [93].

2.2.3 Výsledky

Tabulka 6. Základní charakteristika souboru

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

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. 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).

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 hemaglutininů

	A/Brisbane/59/2007(H1N1)		A/Brisbane/10/2007(H3N2)		B/Brisbane/60/2008 (B)	
	hemodialyzovaní (n=122)	kontroly (n=37)	hemodialyzovaní (n=122)	kontroly (n=37)	hemodialyzovaní (n=122)	kontroly (n=37)
SC, %	43	73^a	43	54	36	62^a
(95% CI)	(34.4-52.7)	(55.9-86.2)	(33.7-51.9)	(36.9-70.5)	(27.6-45.2)	(44.8-77.5)
SP_{pres} %	39	27	67	62	23	5
(95% CI)	(30.6-48.6)	(13.8-44.1)	(58.1-75.4)	(44.8-77.5)	(15.8-31.4)	(0.7-18.2)
SP_{post} %	80	94	93	100	49	66
(95% CI)	(71.2-86.3)	(81.8-99.3)	(86.5-96.6)	(90.5-100)	(40-58.4)	(44.8-77.5)
HI_{pre} GMT	23.7	17.2^a	50.8	48.2	12.9	8.4^a
(95% CI)	(20.5-27.5)	(11.5-25.8)	(41.4-62.3)	(34.4-67.7)	(10.8-15.4)	(6.5-11.1)
HI_{post} GMT	69.4	114.2^a	141.2	151.3	30.6	39.3
(95% CI)	(58.6-82.2)	(86.2-151.3)	(120.6-165.3)	(114.9-199)	(24.8-37.8)	(26.2-58.9)
Faktor vzestupu u anti-HA titru	2.9	6.6^b	2.8	3.1	2.4	4.7^a
(95% CI)	(2.5-3.5)	(4.3-10.2)	(2.4-3.2)	(2.3-4.2)	(2-2.8)	(3.1-7)

SC = sérokonverze; SP_{pre}, SP_{post} = pre-, postvakcinační séroproteckce rate; HI_{pre} GMT, HI_{post} GMT = geometrický průměr pre-, postvakcinačního Anti-HA titru;

^a $p < 0.05$ dialyzovaní vs. kontroly; ^b $p < 0.001$ 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 úroveň 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.

V univariantsní analýze jsme zjišťovali, zda a jak jednotlivé parametry inflamace a metabolismu železa korelují s imunitní responzí. Proměnnou reprezentující intenzitu individuální imunitní odpovědi byl index imunitní responze (součet vzestupů anti-HA titrů proti třem vakcinačním kmenům). Negativním prediktorem imunitní odpovědi se ukázaly vysoký ferritin ($R = -0.21$, $p < 0.05$) a interleukin 6 ($R = -0.2$, $p < 0.05$), naopak vysoký albumin ($R = 0.16$, $p < 0.05$) a transferin ($R = 0.26$, $p < 0.05$) byl asociován s lepší imunitní odpovědí.

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

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

SP_{post} = postvakcinační séroprotektce

Pokusili jsme se identifikovat charakteristiky jedinců se špatnou tvorbou protilátek. Oddělili jsme kvartil s nejnižšími hodnotami indexu celkové responze (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 [94]. 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 [70]. 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 odpovědi 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 séroprotekcí, což je dáno pravidelnou vakcinací v předchozích letech.

Předchozí studie prokázaly buď srovnatelnou responzi HD osob a kontrol [95, 96] nebo sníženou reaktivitu HD osob [97-99]. Přehled výsledků některých studií u dialyzovaných osob sumarizuje tabulka 9. Závěry recentně publikovaného přehledu potvrzují, že vakcinace proti chřipce by měla být povinnou součástí péče o dialyzované nemocné [100]. 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 [76].

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

	Populace	Vakcinační kmen	Sérokonverze (%)	Séroprotektce (%)	Výsledek
Vogtlander NP et al. [124]	44 HD pacientů; 19 zaměstnanců nemocnice; 13 rezidentů pečovatelského ústavu	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	
Labriola L et al. [134]	53 HD pacientů; 32 zdravých kontrol	A/California/2009 (H1N1)	N/A	64* vs. 94	* horší odpověď u HD pacientů
Eiselt J et al. [118]	40 HD pacientů; 46 rezidentů pečovatelského ústavu	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	
Scharpé J et al. [130]	201 HD pacientů; 41 zdravých kontrol	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	
Mastalerz-Migas A et al. [125]	71 očkovaných HD pacientů; 39 neočkovaných HD pacientů; 63 zdravých kontrol	A/Brisbane/59/2007(H1N1)	37 vs. 2 vs. 65	39 vs. 4 vs 65	Statistická významnost neuvědlena
		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	
Kielberger et al. (naše práce)	122 HD pacientů; 37 zdravých kontrol	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	

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 [101]. Inflamace těsně souvisí s metabolismem železa a u hemodialyzovaných pacientů je tato problematika zvláště složitá [102]. 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 [103, 104]. Vzhledem k popsáným souvislostem jsme se zaměřili u vakcinovaných osob na sledování vztahu imunitní responze 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 ferritin a interleukin 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.

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) [92]. 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 [105]. 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 [106]. 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 [107, 108]. Také použití adjuvancií je obtížné pro porovnání s ohledem na odlišné vakcinační kmeny [109].

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 (přidatná vakcinace či použití adjuvantní vakcíny).

Použitá zdroje

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. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006; 13: 199-204.
15. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 1083-8.
16. 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.
17. Yacoub R, Kassis N. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Global Infect Dis.* 2011; 3: 383-389.
18. 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.
19. Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2414-2415.
20. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 252-64.

21. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 19–23.
22. 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.
23. Ciszek M, Paćzek L, Bartłomiejczyk I, et al. Urine cytokines profile in renal transplant patients with asymptomatic bacteriuria. *Transplantation*. 2005; 80: 1128–1130.
24. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2001 to 2010; 2010.
25. 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.
26. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011; 79: 587-98.
27. 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.
28. Mokrzycki MH, Singhal A. Cost-effectiveness of three strategies of managing tunneled, cuffed haemodialysis catheters in clinically mild or asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2196–2203.
29. 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.
30. Kairaitis LK, Gottlieb T. Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1710.
31. 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.).
32. 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.
33. 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.
34. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 779.
35. Beathard GA. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1045.
36. Danese MD, Griffiths RI, Dylan M, et al. Mortality differences among organisms causing septicemia in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10: 56.
37. 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.
38. Allon M, Sexton DJ. Tunneled, cuffed hemodialysis catheter-related bacteremia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 28, 2014.).
39. Burkart JM. Microbiology and therapy of peritonitis in continuous peritoneal dialysis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 28, 2014.).
40. Li PK, Szeto CC, Piraino B et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 393-423.
41. Mujais, S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int* 2006; 70: S55-62.

42. 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.
43. Burkart JM. Pathophysiology and prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 11, 2014.).
44. 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.
45. 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.
46. Piraino B, Sheth H. Peritonitis - does peritoneal dialysis modality make a difference? *Blood Purif.* 2010; 29: 145-9.
47. Burkart JM. Clinical manifestations and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 11, 2014.)
48. Hall G, Bogan A, Dreis S, et al. New directions in peritoneal dialysis patient training. *Nephrol Nurs J* 2004; 31: 149-54.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094-7.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Thomson WW, Shay DK, Weiraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–86.

62. Thomson WW, Shay DK, Weiraub E, et al. Influenza associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333–40.
63. 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.
64. Nicoll A, Tsoлова S and ECDC SIIP Team. Priority risk groups for influenza vaccination. August 2008.
65. Gilbertson DT, Unruh M, McBean, et al. Influenza vaccination delivery and effectiveness in end stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738 – 43.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Fulop T, Pawelec G, Castle S, Loeb M.: Immunosenescence and vaccination in nursing home residents. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 443–448.
71. Grekas D, Alivannis 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.
72. Provinciali M, Montenovo 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.
73. Schmoranz 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Das A: Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 467-75.
78. McCarthy JM, Karim MA, Krueger H, Keown PA: The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1277-82.
79. 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.
80. Tilden DP, Chapman J, Davey PJ, Solly ML, Crowley S: A decision-analytic economic evaluation of valgacyclovir prophylaxis for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 312-320.
81. Legendre CM, Norman DJ, Keating MR: Valgacyclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: an economic evaluation. *Transplantation* 2000; 70: 1463-68.

82. Squifflet J, Legendre C: The economic value of valgacyclovir prophylaxis in transplantation. *J Infect Dis* 2002; 186 (suppl 1): 116-122.
83. 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.
84. Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, et al: The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:357-361.
85. 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.
86. 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.
87. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO: Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation* 2011; 91: 237-244.
88. 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.
89. 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.
90. Legendre C, Beard SM, Crochard A, et al: The cost-effectiveness of prophylaxis with valgacyclovir in the management of cytomegalovirus after renal transplantation. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 172—182.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstern B. Biology of Immune Responses to Vaccines in Elderly Persons. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 1078–84.
95. Osanloo EO, Berlin BS, Popli S. Antibody responses to influenza vaccination in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 14: 614–18.
96. Anttonen JA, Hannula PM, Pyhala R. Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients. *Nephron* 2000; 86: 56–61.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis--a review. *Med Sci Monit.* 2013; 19: 1013-8.

101. 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.
102. Coyne D. Iron indices: what do they really mean? *Kidney Int Suppl.* 2006 May;(101):S4–8.
103. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 354–365.
104. 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.
105. 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.
106. Cheraiyl BJ. Iron and Immunity: Immunological Consequences of Iron Deficiency and Overload. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2010; 58:407–415.
107. 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.
108. 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.
109. Dikow R1, Eckerle I, Ksoll-Rudek D, et al. Immunogenicity and efficacy in hemodialysis patients of an AS03(A)-adjuvanted vaccine for 2009 pandemic

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. Pharmacoeconomic 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.