

Neutropenie po transplantaci: laboratorní odchylka, nebo klinický problém?

Zafrani L, Truffault L, Kreis H, et al. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant* 2009;9:1816–1825.

S leukopenií a neutropenií se v klinické praxi u pacientů po transplantaci ledviny setkáváme velmi často. Incidence leukopenie se pohybuje mezi 10–55 %, u neutropenie je popisována v rozmezí 5–38 % (Rerolle et al., 2007). Příčina neutropenie je multifaktoriální s významným podílem myelotoxické medikace, která se po transplantaci běžně používá. Mezi nejdůležitější léky způsobující neutropenii patří mykofenolát mofetil, (val)ganciclovir, (val)aciclovir, sirolimus, antithymocytární globulin a co-trimoxazol. Přestože je neutropenie velmi častá, existuje minimum studií o jejím skutečném klinickém dopadu. Postupy, kterými na neutropenii reagují v různých transplantačních centrech, nejsou jednotné.

Autoři komentované retrospektivní monocentrické studie si dali za cíl zjistit incidenci a rizikové faktory neutropenie v prvním roce po transplantaci. Dále byly sledovány klinické dopady neutropenie a efekt léčebných zásahů, kterými byla neutropenie řešena. Do studie bylo zahrnuto 395 pacientů, kteří postoupili transplantaci v letech 2005–2007. Neutropenie byla definována absolutním počtem neutrofilů < 2 000/μl. Ve shodě s klasifikací WHO byla její tíže rozdělena do čtyř stupňů: < 2 000/μl (stupeň 1), < 1 500/μl (stupeň 2), < 1 000/μl (stupeň 3) a < 500/μl (stupeň 4).

Alespoň jedna epizoda neutropenie se vyskytla u 28 % pacientů. Těžká forma neutropenie (stupeň 4) byla zaznamenána u 5 %. V mnohorozměrové analýze byl nalezen jediný významný rizikový faktor pro neutropenii: léčba tacrolimem (v porovnání s ciclosporinem) se zhruba 3,5násobně zvýšeným rizikem. Je

třeba zdůraznit, že všichni pacienti dostávali mykofenolát mofetil. Výsledky proto dokládají vyšší riziko neutropenie u kombinace tacrolimus + mykofenolát v porovnání s režimem ciclosporin + mykofenolát. V jednorozměrové analýze byla s neutropenií asociována i léčba thymoglobulinem v porovnání s basiliximabem a trend byl i u valgancicloviru (vs. valaciclovir). Neutropenie nebyla spojena se zhoršeným přežíváním štěpů, vyšším výskytem akutní rejekce ani s poklesem renální funkce. U neutropenických pacientů byl však signifikantně vyšší výskyt bakteriálních infekcí (43 % vs. 32 %) a CMV nemoci (7 % vs. 3 %). Závažnost neutropenie korelovala s výskytem bakteriálních infekcí.

Nejčastější reakcí na neutropenii bylo snížení dávek (55 %) nebo přerušení podávání (47 %) mykofenolátu následované vysazením co-trimoxazolu (35 %) a valgancicloviru (20 %). Čím později od vzniku neutropenie byl mykofenolát vysazen, tím déle neutropenie trvala. Růstový faktor stimulující granulocyty (G-CSF) byl užit pouze u 15 (4 %) pacientů s rychlým dosažením (průměr 1,5 dne) absolutního počtu neutrofilů > 1 000/μl. Zatímco užití G-CSF nebylo spojeno s výskytem akutní rejekce, vysazení mykofenolátu na dobu delší než šest dní vedlo k téměř čtyřnásobnému zvýšení rizika vzniku následné akutní rejekce.

■ KOMENTÁŘ MUDr. Tomáš Reischig

Přes rozsáhlé zkušenosti s leukopenií a neutropenií u pacientů s malignitami je nutné konstatovat, že postupy při této běžné komplikaci jsou po transplantaci ledviny založeny na empirii bez znalosti skutečného dopadu leukopenie i případných terapeutických zásahů. V tomto ohledu přináší komentovaná studie přes její retrospektivní charakter řadu užitečných poznatků pro klinickou praxi. Kromě potvrzení faktu, že při imunosupresi odpovídající současnému standardu (mykofenolát v kombinaci s kalci-neurinovým inhibitorem, antithymocytární globulin u rizikové populace) a při rutinních profylaktických režimech (anti-CMV, co-trimoxazol v prevenci pneumocysty a uroinfekce) je neutropenie častým nálezem, dokládá asociaci neutropenie se zvýšeným rizikem infekcí. Kauzální souvislost mezi neutropenií a CMV nemocí je možné zpochybnit vzhledem k tomu, že leukopenie je typický projev CMV nemoci (Preiksaitis et al., 2005). Naopak, asociace mezi neutropenií a bakteriálními infekcemi je plně v souladu se zkušenostmi u onkologických pacientů. Vysoký výskyt neutropenie při užití tacrolimu nelze interpretovat jako jeho myelotoxický účinek. Vysvětlení je třeba hledat v odlišném metabolismu kyseliny mykofenolové (MPA). Ciclosporin inhibuje enterohepatální recirkulaci MPA, a proto je její expozice a potenciální myelotoxicita vyšší při kombinaci mykofenolátu s tacrolimem (Arns et al., 2006). Omezením studie je absence měření hodnot MPA. Neschopnost autorů doložit riziko neutropenie u valgancicloviru je vysvětlitelná volbou referenční skupiny, která dostávala profylaxi valaciclovirem. Leukopenii může vyvolat rovněž valaciclovir (Reischig et al., 2008).

Léčba neutropenie zůstává nejasná. Autoři ukázali, že přerušení mykofenolátu na dobu delší než šest dní je spojeno s rizikem rejekce. Již dříve bylo doloženo, že redukce či vysazení mykofenolátu z důvodu gastrointestinálních nežádoucích účinků vede ke zhoršenému přežívání štěpů (Pelletier et al., 2003). Naopak léčba G-CSF se zdá bezpečná a účinná. Prospektivní data jsou však zcela nezbytná.

V souhrnu lze konstatovat, že neutropenie je po transplantaci ledviny významný klinický problém a správný léčebný postup při

neutropenii není dosud stanoven. Postup spočívající v přerušení myelotoxické medikace (včetně mykofenolátu) na velmi krátkou dobu a v častějším využití G-CSF musí být ověřen kontrolovanou studií.

Literatura

Arns W, Cibrik DM, Walker RG, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate acid in solid organ transplant patients treated with mycophenolate mofetil: review of the literature. *Transplantation* 2006;82:1004–1012.

Pelletier RP, Akin B, Henry ML, et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003;17: 200–205.

Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005;5:216–227.

Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. Valacyclovir prophylaxis vs. preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:69–77.

Reriole JP, Szelag JC, Le Meur Y. Unexpected rate of severe leucopenia with the association of mycophenolate mofetil and valganciclovir in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:671–672.