

Nové možnosti léčby hyperlipidemií u nemocných po transplantaci ledviny

Buchanan C, Smith L, Cobett J, Nelson E, Shihab F. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:770–774.

Více než polovina všech úmrtí nemocných s funkční transplantovanou ledvinou je způsobena kardiovaskulárními onemocněními. Vedle tradičních rizikových faktorů vzniku těchto onemocnění hrají velkou roli i faktory méně tradiční, spojené především s alterovanou funkcí štěpu a s léčbou imunosupresivními preparáty. Zhruba u 70 % nemocných po transplantaci se vyvíjí hyperlipidémie, za léky první volby jsou považovány statiny. Jejich nevýhodou je ale možná interakce především s cyklosporinem, a zjevně proto nejsou u nich používány nejvyšší možné dávky. Tím se také vysvětluje fakt, že se u nemocných po transplantaci ledviny zřídka dosáhne cílových koncentrací LDL cholesterolu doporučených NCEP III (National Cholesterol Education Program III). Je tak zřejmé, že u těchto rizikových nemocných existuje reálná potřeba dalších kombinačních preparátů.

Ezetimib je nový preparát snižující koncentrace cholesterolu. Je to selektivní inhibitor absorpce cholesterolu ze střevního kartáčového lemu. Jeho výhoda spočívá v tom, že neovlivňuje absorpci ostatních podávaných léků. Na druhou stranu ale současná léčba cyklosporinem zvyšuje plochu pod křivkou a maximální koncentrace ezetimibu. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost ezetimibu u nemocných po transplantaci ledviny.

V této studii byly prohlédnuty lékařské záznamy u všech nemocných léčených ezetimibem od listopadu 2002 do července 2004 na univerzitě v Utahu. Bylo identifikováno 34 těchto nemocných. Jako léčbu první volby hyperlipidémie obdrželi všichni nemocní statin. Ezetimib byl k léčbě přidán, pokud nemocní nedosáhli cílové hodnoty cholesterolu podle doporučení NKF-K/DOQI nebo NCEP III (celkový cholesterol < 5,18 mmol/l, LDL < 2,50 mmol/l, HDL > 1,55 mmol/l a triglyceridy < 1,69 mmol/l) a byli ve vysokém riziku od 6. týdne po transplantaci ledviny. V monoterapii byl ezetimib používán pouze tehdy, jestliže tito nemocní netolerovali léčbu statiny.

Léčbu statiny pro myalgie a nauseu nebo pro zvýšení hodnot kreatinikázy netolerovalo osm nemocných, a proto byli léčeni monoterapií; dalších 26 nemocných bylo léčeno kombinací statinu (nejčastěji atorvastatinu) a ezetimibu. Všichni nemocní měli při léčbě ezetimibem nižší koncentrace LDL cholesterolu, největší rozdíly byly ale při kombinační léčbě. Při té došlo i k signifikantnímu poklesu koncentrací celkového a HDL cholesterolu. Léčba ezetimibem nevedla ke změně sérových koncentrací kreatininu, alteraci transamináz, a ani ke změnám hodnot kalcineurinových inhibitorů – cyklosporinu A nebo tacrolimu. Pouze u jednoho nemocného byla léčba ezetimibem přerušena pro myalgie, tremor a průjemy; tento nemocný ale netoleroval ani předchozí léčbu statiny.

Tato studie tak prokázala, že ezetimib je bezpečný preparát, který lze úspěšně použít pro léčbu dyslipidemií i u nemocných po transplantaci ledviny při současné léčbě cyklosporinem nebo tacrolimem.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Cílem této komentované studie bylo retrospektivně analyzovat zkušenosti s léčbou ezetimibem u nemocných po transplantaci ledviny v jednom centru. Jde o vysoce aktuální tematiku, která se dostala do světového písemnictví vlastně až v tomto roce. Dosud neexistují žádné kontrolované studie a recentně jsou publikovány pouze individuální zkušenosti s touto léčbou (Kohnle et al., 2006; Langone et al., 2006). Zdá se, že většina autorů používá ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci s vysokými dávkami statinů, ostatně tak, jak je v současnosti povoleno používat tento preparát i u nás. Léčba ezetimibem není spojena s vyšším rizikem komplikací, vzácně se objevují myalgie, průjemy či třesy, takže lze uzavřít, že je bezpečná i u polymorbidních nemocných léčených imunosupresivou.

Zatím není příliš běžné léčit nemocné po transplantaci ledviny podle cílových koncentrací LDL cholesterolu. Kromě dosažení cílové koncentrace LDL < 2,5 mmol/l je u rizikových nemocných doporučována cílová koncentrace celkového cholesterolu < 5,2 mmol/l, HDL > 1,5 mmol/l a triglyceridů < 1,7 mmol/l. Tyto hodnoty vycházejí z nových doporučení NCEP III (Fedder et al., 2002). Existuje ale již dostatek údajů o tom, že cílové koncentrace LDL cholesterolu nižší než 2,6 mmol/l jsou spojeny také s nižším výskytem závažných kardiovaskulárních komplikací i u nemocných po transplantaci ledviny (Schonder et al., 2005). Recentně byla publikována extenze studie ALERT, kde byla velká kohorta nemocných léčena fluvastatinem v dávce 80 mg. Neprokládal se žádný vliv na funkci transplantované ledviny, ale léčení nemocní měli signifikantně nižší výskyt nefatálních infarktů myokardu. Celková mortalita byla ale v obou větvích podobná (Holdaas et al., 2005). Předmětem dohadů zůstává nadále otázka, kterého nemocného po transplantaci lze vlastně považovat za rizikového pro vznik kardiovaskulárních komplikací, a tudíž nemocného, u něhož je indikována hypolipidemická terapie. Vezmeme-li v úvahu i ostatní nefrologická doporučení, je pravděpodobné, že prospěch z léčby statiny by mohla mít většina nemocných. To proto, že většinou mají proteinurii, renální dysfunkci, pozitivní anamnézu kardiovaskulárních komplikací, hypertenzi, diabetes, jsou obézní nebo dokonce kouří. V posledním případě je, vzhledem k velkým nákladům na léčbu, vlastně sporné, zda mají být tito nemocní vůbec zařazováni na čekací listinu. Vzhledem k velmi nízké cílové koncentraci celkového a LDL cholesterolu a přítomným rizikovým faktorům by splňovala indikaci léčby statiny opravdu většina nemocných. K ověření prospěšnosti tohoto přístupu by ale bylo nutné uskutečnit takovou studii, kde by byli nemocní léčení statiny (případně v kombinaci s ezetimibem) podle cílových koncentrací cholesterolu.

Protože léčba některými imunosupresivou (cyklosporin A a steroidy) vede u většiny nemocných k hyperlipidémii a po léčbě

sirolimem (rapamycinem) často dokonce k extrémní hyperlipidémii, je dobře, že máme i my v ruce účinný a bezpečný nástroj, který můžeme u těchto nemocných použít.

Velká studie SHARP, probíhající i v České republice, sleduje účinnost kombinace simvastatinu a ezetimibu v populaci diabetických a u nemocných s renální dysfunkcí. Je ale jasné, že pouze nová, velká, multicentrická, randomizovaná a prospektivní studie může zodpovědět otázku, zda kombinací léčba statinem a ezetimibem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality i v populaci nemocných po transplantaci ledviny.

Literatura

Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. *Circulation* 2002;105:152–156.

Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al., and Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929–2936.

Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, et al. Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:205–208.

Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006;81:804–807.

Schonder KS, McKaveney TP, Lynch KJ. Retrospective analysis of hyperlipidemia management in a transplant population. *Pharmacotherapy* 2005;25:918–923.

Průjem u nemocných po transplantaci ledviny

Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al. Severe diarrhoea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant* 2006;6:1466–1472.

Nová imunosupresiva umožňují výborné dlouhodobé výsledky transplantací ledvin. Jedním z faktorů, které se uplatňují při jejich výběru, je výskyt jejich nežádoucích účinků. Gastrointestinální nežádoucí účinky imunosupresiv jsou u nemocných po transplantaci ledviny velmi časté a právě průjem patří mezi nejčastější. Závažné průjmy mohou vést k dehydrataci spojené s alterací funkcí štěpu a rovněž ke změnám koncentrací imunosupresivních léků. Výskyt průjmů je často obtížné zjistit, možná proto, že chybí definice, co to závažný průjem vlastně je, a jeho reálný výskyt může být podhodnocen, protože často jde jen o subjektivní pocity nemocných. Kromě vlastních imunosupresivních léků se na výskytu průjmů mohou podílet i další přídatné léky, infekce, diabetes či urémie. Změny v imunosupresivní terapii jako reakce na průjmy mohou vyústit ve vyšší riziko ohrožení nemocného následnou akutní rejekcí. Proto je velmi důležité porozumět etiologii průjmů. Cílem této komentované studie bylo prospektivně sledovat výskyt průjmů v 16 belgických centrech a rovněž unifikovat přístup k závažným průjmům po transplantaci tak, aby zbytečně nedocházelo k neoprávněným zásahům do imunosupresivní terapie. Studie se nazývala DIDACT (*Diarrhea Diagnosis Aid and Clinical Treatment*), byla multicentrická, prospektivní, otevřená a nerandomizovaná a probíhala v letech 2002 až 2004.

Do studie byli zařazeni nemocní splňující kritéria závažného průjmu: více než tři průjmovité stolice za den po dobu delší než týden bez ohledu na dobu po transplantaci a podávanou imunosupresi. Přístup k nemocným s těmito průjmy byl definován a všechna centra ho také dodržovala:

Krok 1: Přerušení přídatné léčby potenciálně spojené s průjmy.

Krok 2: Mikrobiologické vyšetření stolice.

Krok 3: Vyloučení CMV infekce.

Krok 4: Vyloučení bakteriální superinfekce.

Krok 5: Úprava imunosupresivní léčby.

Krok 6: Kolonoskopie.

Krok 7: Empirická terapie.

Do studie bylo zařazeno 108 nemocných, medián vzniku průjmů byly dva roky po transplantaci a medián počtu stolic za den byl pět s tím, že průjem trval zhruba 20 dnů. Zjevně tedy šlo o závažná onemocnění. Medikaci, kterou bylo možno považovat za rizikovou pro vznik průjmu, užívalo na počátku 67 % nemocných. Pozitivní bakteriologický nálezy ve stolici mělo 22 nemocných (nejčastěji byly přítomny *Campylobacter* a *Salmonella*). Léčba těchto infekcí byla úspěšná u 17 z 22 nemocných. Jen osm nemocných mělo diagnostikovanou CMV infekci. Podezření na bakteriální superinfekci bylo u 39 nemocných, kteří pak byli léčeni většinou chinolony, a u 13 nemocných pak opravdu došlo k vymizení průjmu. Celkem u 42 nemocných ze 108 bylo úspěšně vysazení přídatné léčby (39 %).

Dalším krokem byla redukce imunosupresivní léčby dle rozhodnutí investigátorů. Tohoto přístupu bylo použito u 65 ze 108 nemocných. Většina nemocných byla léčena mykofenolát mofetilem (MMF), steroidy a tacrolimem nebo cyklosporinem. Autoři studie nejčastěji snižovali dávky MMF nebo lék dokonce zcela eliminovali z terapie. Remise průjmů bylo dosaženo v 65 % po redukcí MMF, ve 42 % po redukcí tacrolimu a v 60 % po redukcí prednisonu. Léčba MMF byla zcela přerušena u 11 %, tacrolimem u 6 % a steroidy u 4 % nemocných. Koncentrace tacrolimu byly podobné jak u nemocných, u nichž jeho redukce vedla k vymizení průjmů, tak i u těch nemocných, kde změny v léčbě nevedly k žádnému účinku. Koncentrace kyseliny mykofenolové nebyly stanovovány.

Kolonoskopie byla provedena u 41 nemocných, u nichž předchozí manévry nevedly ke zlepšení stavu: 22 nemocných mělo normální nálezy, u 19 nemocných byly popsány patologické změny na sliznici tlustého střeva (eroze, ulcerace, atrofie) a u těchto nemocných byla dále měněna imunosupresivní léčba.

U zbývajících 28 nemocných, kteří neměli žádné léze na sliznici tlustého střeva nebo nereagovali na snížení imunosuprese, pak byla použita symptomatická terapie (Imodium, Hyllak, změny v dietě apod.).

Tato studie tak byla první prospektivní studií zabývající se průjmy u transplantovaných nemocných. Potvrdila, že průjmy v této kohortě nemocných mají různorodou etiologii. Rovněž ukázala, že k redukcí imunosuprese by mělo dojít až na konec, po jiných, výše uvedených, opatřeních.