

Neutropenie po transplantaci ledviny je spojena s horšími výsledky

Hurst FP, Belur P, Nee R, Agodoa LY, Patel P, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States renal data system. Transplantation. 2011;92:36–40.

Po kardiovaskulárních komplikacích jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných po transplantaci ledviny infekce. Neutropenie je přitom poměrně časnou komplikací u těchto nemocných. Každá epizoda potransplantační neutropenie potenciálně zvyšuje riziko infekcí u imunokompromitovaných příjemců. Bylo prokázáno, že během prvního roku po transplantaci ledviny se vyvine neutropenie u 28 % nemocných; u těchto nemocných se přitom častěji vyvine bakteriální infekce anebo infekce cytomegalovirem

oproti nemocným s normálními hodnotami leukocytů. Riziko ztráty štěpu a akutní rejekce je nejvyšší během prvních šesti měsíců. Pacienti ve vysokém riziku rejekce dostávají přitom častěji účinná imunosupresiva, která mohou zvýšit riziko vzniku potransplantační neutropenie. Neexistují žádná současná doporučení pro léčbu neutropenie po transplantaci a neutropenie je častou komplikací léčby s ATG, azathioprinem, mykofenolát mofetilem (MMF), sirolimem, valgancyklovirem, valacyklovirem a trimethoprim-sulfamethoxazolem. V klinické praxi se tyto léky při neutropenii obvykle vysazují nebo se snižují jejich dávky a určitá skupina nemocných dostává růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (GCSF). Protože se léky vyvolávající neutropenii podávají v kombinaci, je často obtížné identifikovat vyvolávající příčinu. Imunosupresiva jsou ale nezbytná pro úspěch transplantace, a proto jejich redukce nebo vysazení není často vůbec možné. Bylo prokázáno, že redukce MMF během prvního roku po transplantaci byla spojena s horšími výsledky. V malých observačních studiích bylo podání GCSF bezpečné a účinné a nebylo spojeno s rizikem dysfunkce štěpu.

Cílem této studie bylo analyzovat vliv potransplantační neutropenie a podání GCSF na výsledky transplantací ledvin v národní kohortě transplantovaných v USA pomocí databáze USRDS.

Byla analyzována data od nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v období od ledna 2001 do června 2006. Za potransplantační neutropenii byly považovány vykázané kódy pro neutropenii a leukopenii. Rovněž použití GCSF bylo zjištěno z údajů o vykázaném podání léčiv. Nezávislémi proměnnými byly demografické údaje a komorbidity, věk dárce a příjemce, pohlaví, rasa, indukční a udržovací imunosuprese, ztráta štěpu, opožděný rozvoj funkce štěpu, shody v HLA systému, panel reaktivní protilátky, doba studené ischémie, dárce s rozšířenými kritérii (marginální dárce) a dárce se smrtí mozku.

V uvedeném časovém období bylo identifikováno 41 705 nemocných po první transplantaci ledviny a 6 043 (14,5 %) mělo záznam o potransplantační neutropenii. Ta se vyskytla v období $0,58 \pm 0,68$ roku po transplantaci. Za faktory spojené s potransplantační neutropenii byly identifikovány bílá rasa, vyšší PRA, opožděný rozvoj funkce štěpu, použití dárce se smrtí mozku a marginálního dárce, CMV pozitivita dárce, vyšší neshoda v HLA antigenech, pozdější rok transplantace, léčba tacrolimem a MMF, indukční léčba s ATG. Inverzní korelace byla pozorována u mužského pohlaví, anamnézy pravostranného srdečního selhání, CMV pozitivité příjemce a indukční imunosupresi s blokátorem receptoru pro interleukin-2 (IL-2). Coxova regrese pak prokázala, že vyvinutí potransplantační neutropenie je spojeno se zvýšeným rizikem následné ztráty štěpu (HR 1,59) a smrti (HR 1,74). V této kohortě nemocných pak byla infekce příčinou úmrtí v 16 %.

Z uvedených 6 043 nemocných, u nichž se vyvinula potransplantační neutropenie, byl GCSF použit u 740 (12,2 %) z nich. Tito nemocní měli častěji indukční imunosupresi (HR 1,32) a byli transplantováni později. Použití GCSF nebylo spojeno se ztrátou štěpu, ale s nižším rizikem úmrtí, v mnohorozměrné analýze toto pozorování ale nebylo potvrzeno.

Studie prokázala, že potransplantační neutropenie je častá mezi příjemci transplantované ledviny a je spojena s vyšším rizikem ztráty štěpu a úmrtí. GCSF se používá ve 12 % případů a nepředstavuje další riziko pro ztrátu štěpu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc,

Potransplantační leukopenie představuje velmi častou a přitom podceňovanou komplikaci po transplantaci ledviny. Jak je uve-

deno v článku, její etiologie je převážně iatrogenní a spočívá v kombinaci imunosupresiv s Biseptolem a virostatiky. I když se o tom autoři článku nezmiňují, existují i další vzácnější příčiny leukopenie po transplantaci, např. hypersplenismus u nemocných s portální hypertenzí a samozřejmě herpetické virové infekce. Ty přitom v článku analyzovány nebyly, a proto nemusí být jasné, zda leukopenie vznikla jako následek použití virostatik, nebo naopak v důsledku jejich terapeutického selhání. Tento článek ale jasně ukázal na to, že následky neutropenie, ať již byly její příčiny jakékoli, jsou rizika ztráty štěpu a úmrtí nemocných.

Je tedy jasné, že je třeba v budoucnu věnovat této skupině nemocných větší pozornost a vyvinout takové terapeutické protokoly, které nebudou spojeny s potransplantační neutropenii. Zatím musíme věnovat leukopenii/neutropenii pečlivou pozornost a včas reagovat.

Protože bylo jasně prokázáno, a naše vlastní data potvrzují, že redukce mykofenolát mofetilu po transplantaci je spojena s rizikem rejekce (Viklický et al., 2011; Bunnapradist et al., 2006), je asi prvním krokem v managementu leukopenie snížení dávky profylakticky podávaných virostatik a Biseptolu.

Je třeba poznamenat, že je rozdíl v leukopenii a neutropenii. Po transplantaci indukovaná lymfopenie je žádoucí, a pokud je počet neutrofilních leukocytů v diferenciálním rozpočtu vyšší než 1 000/ μ l, není se třeba příliš obávat. V klinické praxi podáváme GCSF (u nás filgrastim, jsou již k dispozici i biosimilars) v případě, kdy počet granulocytů v periferní krvi klesne pod 800/ μ l (Page, Liles, 2008). Je důležité vědět, že absolutní počet leukocytů není pro aplikaci GCSF zásadní. Je třeba poznamenat, že filgrastim nemá registraci pro použití po orgánových transplantacích, a proto je důležité vědět, že jeho podávání zřejmě nepředstavuje pro transplantovanou ledvinu vyšší riziko. Cílem jeho podání je zabránit vzniku febrilní neutropenie. V případě přetrvávající neutropenie nebo poklesu granulocytů pod 500/ μ l je nutno podat profylakticky perorální širokospektrá antibiotika a nemocného hospitalizovat. Febrilní neutropenie může vzniknout i u našich nemocných, zvláště u těch, kteří podstoupili agresivnější indukční léčbu nebo antirejekční léčbu (opakované transplantace, závažné rejekce). V případě febrilní neutropenie je nutno vysadit na chvíli imunosupresi a podat parenterální antibiotika jak proti gram-pozitivním, tak i gram-negativním mikroorganismům.

Za zmínku stojí také rozvaha o účinnosti profylaxe virostatiky. Dávky perorálně podávaného valgancykloviru se upravují podle úrovně renální funkce. Existují nemocní, kteří mají od počátku štěp dysfunkční a u nich musí být dávka valgancykloviru snížena ještě více než na obvyklých 450 mg denně. U nich pak častěji dochází ke vzniku neutropenie. Samozřejmě bychom měli vždy ověřit replikaci cytomegaloviru, proti němuž je profylaxe namířena, v případě positivity se terapeutický přístup změnit, vysadit se mykofenolát mofetil a pokračuje se nadále v redukováném parenterálním podávání gancykloviru.

Protože se jde o častou komplikaci, je více než jasné, že se s ní setká většina nefrologů, minimálně při stáži na transplantologickém pracovišti.

Literatura

Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation* 2006;82:102–107.

Page AV, Liles WC. Granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and other immunomodulatory therapies for the treatment of infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:575–580.

Viklický O, Slatinská J, Bürgelová M, et al. Kidney transplantation at the Institute for Clinical and Experimental Medicine. *Čas Lék Čes* 2011;150:56–59.