

# Průvodce nefrologa na cestě do (vybraných) zákoutí transplantologie

Voorra S, Adey DB. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: Core Curriculum 2019.

*Am J Kidney Dis* 2019;73:866–879.

Cílem rubriky Core Curriculum s články, které se pravidelně objevují na stránkách *American Journal of Kidney Disease* (AJKD; oficiální časopis National Kidney Foundation, NKF), je připravit odborný a přitom didakticky srozumitelný přehledový článek na vybrané nefrologické téma. Daný článek byl zvolen ze dvou důvodů: (i) rubrika Core Curriculum zaslouží pozornost; (ii) péče o pacienty po transplantaci ledviny se stává celonefrologickým tématem.

V úvodní části jsou až nebývale srozumitelně popsána jednotlivá imunosupresiva. Tato pasáž zde zahrnuta není, avšak rozhodně ji lze doporučit k přečtení ve volně dostupném full-textu (databáze PubMed). Z rozsáhlého článku jsou pro komentář vybrány jen čtyři okruhy (viz dále).

## Non-imunosupresivní (non-imunologické) nežádoucí účinky imunosupresiv

### (I) Kalcineurinové inhibitory (CNI)

Jsou paradoxně samy o sobě i nefrotoxicke. Nefrotoxicitu zvažujeme, pokud je porucha funkce štěpu spojena s vyšší koncentrací léku, ať již krátkodobě, či v delším časovém průběhu. Patofyziologickým podkladem je vazokonstrikce glomerulární vas afferens, při včasné úpravě léčby je ještě reverzibilní. Dlouhodobým důsledkem je nezvratná atrofie tubulů a intersticia (IF/TA).

Vzácně se při léčbě takrolimem manifestuje trombotická mikroangiopatie (TMA), a to nejen „renální“ (= ve štěpu), ale i systémová. Samotná TMA není pro toxicitu CNI specifická. Častěji je spojena s (humorální) rejekcí. Pozor – odlišení obou situací je zásadní.

Kalcineurinové inhibitory mohou vést k retenci sodíku a k hypertenzi. K patofyziologickým mechanismům patří aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), aktivace sympatiku a snížení endoteliální produkce oxidu dusnatého (NO).

Známým nežádoucím účinkem CNI je hyperkalemie, a to hlavně časně po transplantaci, kdy jsou dávky CNI vyšší. Jen zřídka, pokud vůbec, jsou hodnoty kalemie

kritické. Hyperkalemie asociovaná s CNI reaguje dobře na thiazidová diuretika.

K non-renálním nežádoucím účinkům spojeným s cyklosporinem A (CyA) patří hyperplazie gingiv a také zvýšená tvorba prolaktinu, která u mužů po transplantaci přispívá ke gynekomastii. Řešením obou situací je převedení na léčbu takrolimem, který tyto účinky nemá.

Kalcineurinové inhibitory jsou spojovány s rozvojem diabetes mellitus po transplantaci (new-onset diabetes after transplantation, NODAT). I když riziko je vyšší pro takrolimus než pro CyA, pacienty z léčby takrolimem na léčbu CyA nepřevádíme, neboť takrolimus je účinnější imunosupresivum než CyA.

S cyklosporinem je spojována také hyperurikemie a porucha metabolismu lipidů (nejvíce nepříznivý vliv na lipidový metabolismus mají však inhibitory mTOR [mammalian target of rapamycin]); léčebný postup je obvyklý.

Kalcineurinové inhibitory vykazují velmi mnoho lékových interakcí (viz dále).

### (II) Kortikosteroidy

Jsou nezbytnou součástí imunosupresivních schémat časně po transplantaci, avšak současně jsou stále diskutovány tzv. steroid-free dlouhodobé transplantační režimy. Důvodem vysazení kortikosteroidů je snaha o minimalizaci jejich (známých) nežádoucích účinků, ovšem podmínkou je zachování bezpečné imunosupresivní aktivity léčebné kombinace.

Vynechání kortikosteroidů v imunosupresivní medikaci je výhradně v gesci transplantačního centra (TC). Zvažuje se pouze u pacientů s nízkým imunologickým rizikem, u prvních (nikoliv opakovaných) transplantací a při neimunologické příčině selhání ledvin.

Pro úplnost zopakujme, že k rizikům dlouhodobého užívání kortikosteroidů patří osteoporóza, osteonekróza, zhoršené hojení ran (pozor na kombinaci s inhibitory mTOR!), porucha glukózové tolerance, resp. „steroidní diabetes“, psychická alterace (může se vyskytnout již krátce po transplantaci) a dyslipidemie. Kortikosteroidy

mohou měnit i rozpočet bílých krvinek, který je u pacientů po transplantaci třeba sledovat v časové dynamice.

### (III) Mykofenolát mofetil (MMF) a kyselina mykofenolová (MPA)

Jde o antiproliferativní látky inhibující syntézu purinů. Postupně nahradily (nikoliv vytěsnilly) dříve užívaný azathioprin. Mykofenolát mofetil je prekursorem účinné látky („prodrug“). Vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová.

Nežádoucím účinkem je zejména myelotoxicita, ale také dyspepsie, průjmky a jiné gastrointestinální (GI) komplikace. Méně často se může objevit reverzibilní hepatitida, cholestáza, pankreatitida. Text nepotvrzuje lepší GI toleranci MPA ve srovnání s MMF, ale navrhuje při GI intoleranci výměnu za azathioprin.

### (IV) Inhibitory mTOR (sirolimus, takrolimus)

K významným nežádoucím účinkům léčby inhibitory mTOR patří špatné a protražované hojení ran. Problém je tak závažný, že před plánovanými chirurgickými operacemi se inhibitor mTOR běžně přechodně nahrazuje jiným imunosupresivem.

Uvádí se, že inhibitory mTOR jsou spojeny s častějším vznikem lymfokély, opožděnou reparací tubulárních buněk po akutní tubulární nekróze, proteinurii (vzniklou *de novo* či akcentací proteinurie již přítomné), kožními ulceracemi i ulceracemi ústní dutiny, hyperlipidemií, trombocytopenií, průjmem, pneumonií/pneumopatií a také výraznou poruchou metabolismu lipidů. Pneumonitida může vzniknout kdykoliv v průběhu léčby; vymizí během dvou až tří týdnů po jejím přerušení. Pro některé z uvedených nežádoucích projevů a současně pro poněkud slabší imunosupresivní potenciál nejsou inhibitory mTOR v transplantační nefrologii používány časně po transplantaci.

Proteinurie je zřejmě podmíněna sníženou kapacitou tubulárních buněk vychytávat a degradovat proteiny v proximálním tubulu, ale také poškozením integrity podocyty. Pokud je proteinurie vyšší než 1 gram/den, podávání inhibitorů mTOR má být přerušeno.

Imunosupresivní léčba musí především ochránit štěp před rejekcí. Nežádoucí účinky se snažíme minimalizovat úpravou dávek podle hodnot, avšak zcela odstranit je nelze. Jejich aktivní znalost a včasné rozpoznání jsou velmi podstatnou součástí komplexní posttransplantační péče.

### Lékové interakce imunosupresiv

Všechna imunosupresiva mají potenciál lékových interakcí. Z celé řady možností zde uvedeme jen vybrané. Z mechanismů, kterými k interakcím dochází, je důležitý vliv na cytochromový hepatální systém P450.

Již v úvodu zmíníme, že lékové interakce nehrozí (i) mezi MMF/MPA a CNI (takrolimus a CyA); (ii) mezi MMF/MPA a inhibitory mTOR (sirolimus a everolimus). Dále takrolimus i cyklosporin lze bez obav z interakce kombinovat s antimetabolity i s inhibitory mTOR.

### (I) Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A je inhibitorem enterohepatální cirkulace MMF a tímto mechanismem snižuje jeho dostupnost. V praxi se lze setkat s vyšším dávkováním MMF při léčbě cyklosporinem než při léčbě takrolimem.

Diltiazem zvyšuje biologickou dostupnost takrolimu, neboť snižuje jeho degradaci cytochromovým systémem v játrech. Při souběžném podávání takrolimu a diltiazemu se koncentrace takrolimu zvýší o přibližně 40 %. Tato interakce se někdy využívá terapeuticky (navýšení koncentrace takrolimu bez dalšího zvyšování jeho dávky). Pozor, pro non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů tento efekt neplatí.

Ještě významnější je nárůst koncentrace takrolimu při souběžné léčbě azolovými antimykotiky. Pokud podáváme například diflukan souběžně s takrolimem, musíme dávku takrolimu snížit až o 80 % (např. z 5 mg jen na 1 mg), aby jeho koncentrace zůstala stejná (opačný postup, že redukuje dávku antimykotika, je samozřejmě nonsens).

Jiné léky mohou vlivem na cytochromový systém koncentraci takrolimu snižovat. Příkladem je rifampicin. Koncentraci CNI snižují (a tedy riziko rejekce zvyšují) i barbituráty, fenytoin, karbamazepin a další léky. K rejekci může dojít rychle, i během dvou týdnů.

Pro klinickou praxi je důležitá interakce CNI a makrolidových antibiotik. Makrolidy jsou inhibitory cytochromového jaterního systému, tj. koncentraci CNI zvyšují. Pokud chceme volit nejméně rizikový přípravek, upřednostníme azitromycin před klaritromycinem.

Interakce s CNI nemusí být jen léková. Pacientům po transplantaci vysloveně nedoporučujeme grapefruit v žádné podobě, neboť jeho užití koncentraci CNI zvyšuje. Pokud se pacient přicházející ke kontrole do transplantačního centra napil v posledních dnech džusu z grapefruitu, může být koncentrace takrolimu či cyklosporinu A zvýšená. Pokud na jejím podkladě dávku imunosupresiva snížíme, můžeme pro další období pacienta vystavit suboptimální imunosupresi s rizikem nezvratného rejekčního poškození štěpu.

### (II) Antimetabolity – azathioprin, mykofenolát mofetil a kyselina mykofenolová

Zcela kontraindikována je kombinace azathioprin plus MMF/MPA pro riziko těžkého dřevového útlumu. Tato kombinace je však i terapeuticky nelogická a nejspíš k ní ani dojít nemůže. Ví se, že ze stejného důvodu nemá/nesmí být azathioprin podáván souběžně s alopurinolem. Toto varování platí i pro kombinaci azathioprin a febuxostat.

Gastrointestinální vstřebávání, a tedy i dostupnost MMF v organismu mohou snižovat inhibitory protonové pumpy (PPI), které jsou pacientům po transplantaci rutinně podávány. Pokud z nějakých důvodů zaměníme MMF za MPA, je vhodné vědět, že vliv PPI na vstřebání v GI traktu je pro MPA zanedbatelný. Pro úplnost, avšak bez konkrétních podrobností doplňujeme, že v tomto aspektu jsou zřejmě rozdíly i mezi jednotlivými PPI.

Pro plánování gravidity jsou MMF i MPA zcela kontraindikovány; lze je nahradit azathioprinem (viz dále).

## Imunosupresiva a těhotenství po transplantaci ledviny

Úspěšná transplantace ledviny u žen ve věku, ve kterém mohou otěhotnět, umožňuje nejen otěhotnění, ale i těhotenství zakončené porodem zdravého dítěte. Tento scénář má však některé podmínky: (i) k otěhotnění má dojít až nejméně rok od transplantace, kdy je klinický stav dostatečně dlouho stabilizovaný; (ii) funkce štěpu má být co nejlepší a pochopitelně dlouhodobě stabilní, bez rejekčních epizod před otěhotněním; (iii) problémem může být (významná) proteinurie; (iv) doporučovanou podmínkou je i dobrá kompenzace krevního tlaku.

Pravděpodobně všechny ženy po transplantaci konzultují se svými lékaři svůj záměr otěhotnět. Tím jsou umožněny další nutné kroky – antihypertenzní léčba bez inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů angiotenzinových receptorů (ACEI/ARB) a změna imunosuprese. Ta spočívá v náhradě MMF/MPA azathioprinem (!), a to nejméně v tříměsíčním odstupu od početí. Literatura dokonce doporučuje stejnou změnu imunosuprese u mužů po transplantaci, kteří se svou (zdravou) partnerkou plánují těhotenství.

V průběhu těhotenství je nutná pečlivá a častá kontrola hodnot CNI, neboť metabolismus i distribuční objem CNI (takrolimu) se mění.

Těhotenství žen po transplantaci obvykle trvá po dobu 34–36 týdnů a narozené děti mají nižší porodní hmotnost než děti rozené ve 40. týdnu. Tyto skutečnosti však nijak nezpochybnují, že těhotenství bylo úspěšné a že novorozenec je zdravý. Vlastní porod může probíhat přirozenou cestou; indikace pro císařský řez jsou shodné s indikacemi u ostatních žen.

Žena po transplantaci může kojit. Dřívější názory o nevhodnosti užívání určitých léků v období kojení jsou dnes opuštěny. V současné době není překážkou pro kojení léčba kortikosteroidy, azathioprinem, cyklosporinem, dokonce ani takrolimem a sirolimem. Pro mykofenolát nejsou k dispozici data, resp. tento lék je považován za jasnou překážku pro kojení; tj. MMF či MPA navracíme do imunosupresivního schématu až později.

Podrobné informace o těhotenství u žen po transplantaci lze najít v dobrovolném nadnárodním registru (International Transplant Pregnancy Registry).

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

*Vybrané okruhy reprezentují problematiku, se kterou se setká nefrolog i mimo práci v transplantacním centru. Nikdo nezpochybnuje, že transplantacní léčbu poskytují, řídí a garantují transplantacní centra. Nárůst počtu pacientů po transplantaci však vylučuje, aby každý pacient po transplantaci při každém zdravotním problému byl směřován přímo a pouze do transplantacního centra.*

## Nemoci glomerulů po transplantaci – rekurence a de novo glomerulonefritidy a glomerulopatie

Glomerulární onemocnění (GN) jako příčinu selhání funkce ledvin má přibližně jedna třetina až jedna polovina osob přicházejících k transplantaci ledviny. Bohužel po transplantaci může GN rekurvat. Dokonce se může objevit *de novo* GN u kohokoliv po transplantaci.

V prvním roce zjišťujeme nerejekční postižení glomerulů u pěti procent příjemců. V dalších letech tento počet narůstá a po deseti letech nacházíme GN až u více než 40 % osob po úspěšné transplantaci. Glomerulární poškození je příčinou selhání štěpu až v jedné pětině případů.

Různá GN rekurují různě často. Nejčtenější rekurující glomerulopatií po pěti letech byla membranózní nefropatie (MN) a IgA nefropatie (více než 50 % pacientů po pěti letech od transplantace, příčiny i klinický význam jsou intenzivně studovány); membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN) rekurovala po pěti letech přibližně u 40 % pacientů a idiopatické fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) u 35 % pacientů se selháním ledviny pro danou diagnózu (sekundární FSGS ani primární geneticky podmíněná FSGS nerekurují). Pokud k rekurenci idiopatické FSGS dojde v prvním roce po transplantaci, je pravděpodobnost rekurence u druhé transplantace vyšší než 80 %.

Zřejmě nejhorší „profil“ z hlediska rekurence má membranoproliferativní glomerulonefritida typu II (text udává rekurenci až 100 %), ztráta prvního štěpu je nižší, avšak časná ztráta štěpu při druhé transplantaci nastává prakticky až v 80–100 %.

ANCA-asociované glomerulonefritidy rekurují méně často, rekurence dobře léčebně odpovídají na cyklofosfamid. Glomerulonefritida při systémovém lupus erythematoses rekuruje velmi vzácně.

Nejčastější *de novo* GN ve štěpech je jednoznačně membranózní nefropatie (MN). Je však třeba ji odlišit od tzv. transplantacní glomerulopatie, která je známkou rejekce. Pokud je primární MN jako příčina selhání ledvin anti-PLA<sub>2</sub>R pozitivní, rekuruje po transplantaci až v 70 %. Na druhou stranu, pozitivita autoprotilátek proti receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> (anti-PLA<sub>2</sub>R) po úspěšné transplantaci často vymizí.

*Všichni atestovaní nefrologové mají z transplantacní nefrologie znalost ověřenou atestační zkouškou. Avšak čas plyne směrem od zkoušky, zatímco pacienti „plují“ směrem k nefrologům.*

*Klinický ani dialyzační nefrolog nemají a nemohou nahradit roli transplantacních center. Avšak pro ně i pro pacienty bude jen dobře, když si získané základní znalosti v čase osvěží a prohloubí.*

Přesně v tomto duchu je cílen výběr článku i volba prezentovaných okruhů. Komentář se už zaměří jen na doplňující poznámky.

Mezi důležité oblasti transplantací nefrologie patří pacientova medikace. Víme, že její nežádoucí účinky nejsou vzácné. Terapeutické okno imunosupresiv je úzké a výkyvy koncentrací nahoru i dolů jsou spojeny s konkrétními reálnými problémy, kdy se poměrně rychle stane, že na nápravu „je pozdě“. Navíc většina pacientů po transplantaci má dlouhodobě funkci štěpu ekvivalentní chronickému onemocnění ledvin (CKD) stadia 3a/b, a tito nemocní se tedy nacházejí na hranici situace, kdy zvažujeme v indikovaných případech úpravu dávkovacího schématu mnoha léků.

Změna imunosupresivní léčby je výhradně v gesci transplantčního centra, avšak klinický i dialyzační nefrolog mohou zkontrolovat ostatní medikaci a rozpoznat, zda se na klinických obtížích nemůže podílet jiný lék (viz problematiku lékových interakcí). Současně se nefrolog má ujistit o adhezenci pacienta k léčbě a při problematickém zjištění vždy zajistit kontrolu v TC. I v terénu lze rozhodnout o osudu štěpu!

Štěp sám o sobě je velmi citlivý na výkyvy hydratace (velmi zjednodušeně lze napsat, že díky inervaci štěpu je vyražena renální autoregulace krevního průtoku). V praxi tedy musíme vědět, že i běžné průjmy jsou pro pacienty po transplantaci rizikem již klinicky významné dehydratace (která, pokud není rychle upravena, vede k akutní tubulární nekróze), a navíc, že i běžné průjmy u pacientů po transplantaci vůbec nemusí být běžné (nikoliv vzácná je cytomegalovirová kolitida).

Základní glomerulární onemocnění poměrně často rekuruje. Nejvíce závažnou informací však je až stoprocentní reku-

rence některých glomerulopatií při opakované transplantaci. Nepřímo z toho vyplývá, že snaha ochránit funkci prvního štěpu musí být víc než maximální. Je to další z mnoha důvodů, proč klinický i dialyzační nefrolog nemá automaticky problematiku transplantací vynechat ze svého profesního zájmového okruhu.

I když článek je skutečně aktuální, je v textu vícekrát uvedeno, že optimální či doporučené „řešení“ toho či onoho problému vlastně není známo. Dokonce se to týká léčby bakteriálních infekcí štěpu. Tím spíše je namístě se v každé nejistotě řídit v první řadě aktuální ochranou štěpu, a teprve následně řešit ostatní okruhy, a to až při jistotě, že štěp není poškozen (pacienta s každým poškozením štěpu odesíláme vždy do TC).

Mnohé okruhy, například těhotenství po transplantaci, jsou aktuální ještě před transplantací a kterýkoliv nefrolog by na ně měl znát správnou odpověď, neboť pacienti (pacientky) se ptají již před samotnou transplantací.

V závěru zmíníme další okruhy a zaměření tohoto velmi užitečného odborného článku – najdeme zde přehledně zpracovanou problematiku rejekcí, infekčních komplikací, nádorových onemocnění (incidence kožních tumorů je stokrát vyšší po transplantaci ve srovnání s běžnou populací), monitorování hodnot a monitorování funkce štěpu a také stručné charakteristiky non-renálních posttransplantačních komplikací (diabetes mellitus po transplantaci, hypertenze a kardiovaskulární systém, anémie a naopak polyglobulie, hyperparatyreóza, osteoporóza a další). Seznámení s full-textovou verzí článku lze skutečně doporučit všem nefrologům.

#### LITERATURA

1. Nankeville BJ, Alexander SI. Rejection of kidney allograft. N Engl J Med 2010;363:1451-1462.
2. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney Int 2017;92:461-469.
3. Fishman JA. Infection in organ transplantation. Am J Transplant 2017;17:856-879.
4. Midtvedt K, Bergan S, Reiserer V, et al. Exposure to mycophenolate and fatherhood. Transplantation 2017;101:e214-e217.

## Bone and Mineral

# Široké spektrum parametrů pro diagnostiku chronického selhání ledvin (CKD)

LIAISON® XL 1,25 Dihydroxyvitamin D • LIAISON® 25-OH Vitamin D TOTAL  
LIAISON® N-TACT® PTH Gen II • LIAISON® 1-84 PTH • LIAISON® FGF 23