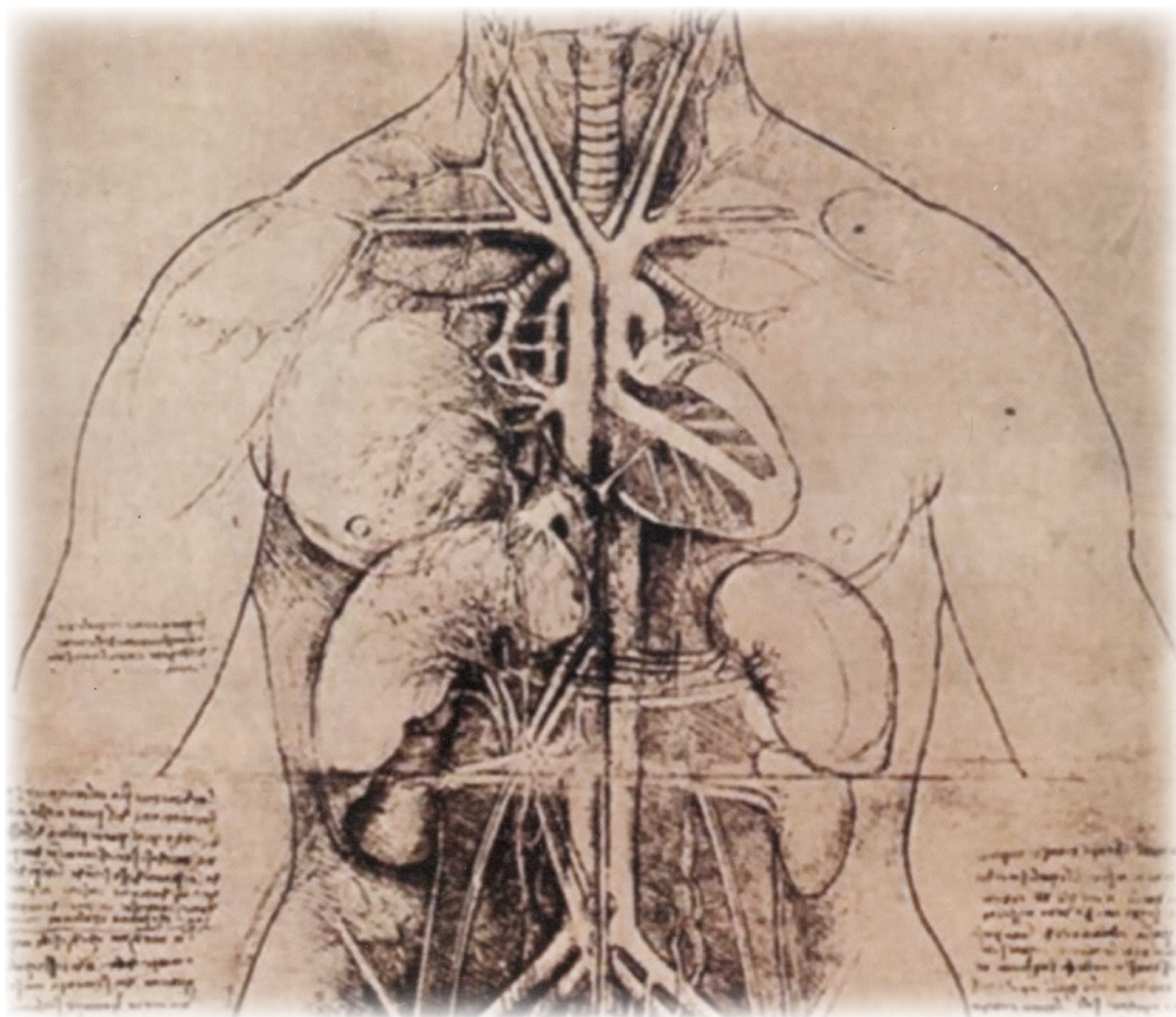


TRANSPLANT.SK

Oficiálny časopis Slovenskej transplantologickej spoločnosti



Ročník 3 • Číslo 5-6 • Február 2019 • EV 5432/16 • ISSN 2453-9945

5-6

REDAKČNÁ RADA

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Ivana Dedinská, PhD.

Redakčná rada:

doc. MUDr. Zuzana Žilinská, PhD., MHA

MUDr. Daniel Kuba, PhD.

MUDr. Ľuboslav Beňa, PhD., CETC.

Dr.h.c. Prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., MHA

Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

Prof. MUDr. Ján Koller, CSc.

Prof. MUDr. Ľudovít Laca, PhD.

MUDr. Eva Lacková, PhD.

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

MUDr. Jozef Valky, PhD., CETC.

MUDr. Tatiana Baltesová, PhD.

MUDr. Marcel Čellár

MUDr. Martin Chraština, PhD.

Adresa redakcie:

Chirurgická klinika a transplantačné centrum

Univerzitná nemocnica Martin

Kollárova 2

Martin

036 01

Vydavateľ:

Slovenská lekárska spoločnosť,

Slovenská transplantologická spoločnosť

Cukrová 3,

813 22 Bratislava

IČO 00 178 624

Príspevky je potrebné zasielať v elektronickej podobe na adresu: tc@unm.sk

ISSN 2453-9945

Vychádza 2x ročne

Ročník 3 číslo 5-6



OBSAH

Úvodník

Ivana Dedinská

Prehľadové práce

Transplantácie obličiek z pohľadu aplikovanej matematiky 4
Tatiana Baltesová

Atypický hemolyticko-uremický syndróm a transplantácia obličky 8
Peter Petruš

Originálne práce

Transplantácia obličky a tehotenstvo 14
Eva Lacková

Diabetes mellitus po transplantácii pečene v Transplantačnom centre Banská Bystrica 20
Ľubomír Skladaný

Recidivujúce uroinfekcie u pacientov po transplantácii obličky s polycystickým ochorením obličiek 27
Marcel Čellár

De novo tuková choroba pečene po transplantácii pečene 37
Adamcová Selčanová Svetlana

Pokyny pre autorov 46



Milí kolegovia a čitatelia, milí priatelia,

dovoľte mi predstaviť ďalšie číslo časopisu Transplant.sk – oficiálneho časopisu Slovenskej transplantologickej spoločnosti (STS), v ktorom tentokrát nájdete tak prehľadové ako aj originálne práce. Články aktuálneho vydania sa venujú problematike transplantácií pečene ako aj obličiek (dokonca aj z pohľadu matematika). Číslo sme pripravovali práve v čase, kedy si pripomíname Svetový deň orgánových transplantácií (06. 06.).

„Viac ako štyritisíc zachránených ľudských životov na Slovensku – to je bilancia darcovského a transplantného programu od roku 1990, ktorý sa realizuje na štyroch špecializovaných pracoviskách v Bratislave, Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach. Len v minulom roku bolo na Slovensku realizovaných 201 transplantácií, z toho až 146 transplantácií obličiek. Na problematiku darcovského a transplantného programu upozorňuje už štyri roky aj Slovenská transplantologická spoločnosť kampanou Sedem životov, ktorá sa realizuje pod záštitou Ministerstva zdravotníctva SR.“ Aj tieto slová zazneli na tlačovej konferencii za účasti ministerky zdravotníctva Andrey Kalavskej pri tejto príležitosti.

Je veľmi dôležité verejnosť informovať o problematike darcovstva orgánov a transplantáciách. V dnešnej dobe veľkého množstva vymyslených „faktov“ a konšpiračných internetových stránok, ktoré navštevujú tisíce ľudí, je práve informovanosť zo strany ministerstva a odbornej spoločnosti v súčinnosti so samotnými pracoviskami kľúčová.

Svetový deň orgánových transplantácií sme si pripomenuli aj Up-to date seminárom, ktorý bol z celoslovenského pohľadu dôležitým podujatím pre program transplantácie pľúc. Transplantácie pľúc podstupujú slovenskí pacienti vo fakultnej nemocnici v Motole v Českej republike pod vedením prof. MUDr. Roberta Lischkeho, PhD. Profesor Lischke so svojim tímom počas jeho prednášky odpredzentoval kľúčové momenty pre starostlivosť o darcu pľúc a následne boli vypracované odporúčania pre starostlivosť o týchto darcov. Verím, že osobné stretnutie českých kolegov s transplantnými koordinátormi z celého Slovenska zlepši vzájomnú spoluprácu. Cieľom je samozrejme zvýšiť odberovú aktivitu pľúc a následne zvýšiť počet transplantovaných pacientov.

Na záver mi nedá nespomenúť akčný plán Národného transplantného programu, ktorý je plný výziev a možností na zlepšenie odberovej a transplantnej aktivity na Slovensku. Verím, že stanovené ciele sa jednotlivým pracovným skupinám STS postupne podarí naplniť. Do tejto práce nám želim veľa síl a nadšenia.

Na záver mi dovoľte popriať Vám krásne leto plné zážitkov s Vašimi najbližšími počas Vašich dovolení.

Ivana Dedinská

Chirurgická klinika a Transplantačné centrum

Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

TRANSPLANTÁCIE OBLIČIEK Z POHLADU APLIKOVANEJ MATEMATIKY

Baltesová T¹, Cechlárová K.²

¹II.interná klinika a Transplantačné oddelenie UNLP a LF UPJŠ, Košice

²Ústav matematických vied, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, katarina.cechlarova@upjs.sk

ABSTRAKT

Odborníci z nemedicínskych odborov môžu často ponúknuť riešenia niektorých medicínskych problémov, ktoré vedú k zlepšeniu liečebných postupov a prospechu chorých. Príkladom takejto spolupráce v transplantačnej medicíne je program párových výmen obličiek. V článku predstavujeme niektoré princípy tvorby výberových algoritmov a faktory ovplyvňujúce efektívnosť výmenných obličkových programov.

KLúčové slová: párová výmena obličiek, výberový algoritmus, matematické modely

ABSTRACT

Non medical specialists can often offer solutions to medical problems which lead to the improvement of treatment modalities and to the benefit of patients. The example of such cooperation in transplantation medicine is the kidney exchange programme. We introduce some principles of matching algorithms creation and factors influencing efficacy of exchange programmes.

Key words: paired kidney exchange, matching algorithm, mathematical models

Výber liečebného postupu je každodenná činnosť lekára. Cieľom nášho rozhodovania je nájsť optimálne riešenie zdravotného problému pacienta, pričom musíme rešpektovať dostupnosť a často aj finančnú náročnosť liečby. Jedným zo základných rozhodovacích procesov v transplantačnej medicíne je alokácia (pridelenie) orgánu príjemcovi. Pri alokácii obličky od mŕtveho darcu postupujeme podľa pravidiel určených odbornou spoločnosťou pomocou počítačového programu. V prípade živého darcovstva môže až u 60% párov nastať situácia, v ktorej priame darcovstvo nie je možné. Dôvodom je inkompatibilita krvných skupín alebo prítomnosť protilátok proti HLA antigénom darcu. Je nerozumné nevyužívať potenciál ľudí ochotných pomôcť svojim blízkym, najmä ak si uvedomíme, že orgánov potrebných na transplantáciu je stále nedostatok. Riešením problému je párová výmena orgánov, ktorá umožní kompatibilnú transplantáciu obličky s nižšími medicínskymi rizikami a finančnými nákladmi.

Od prvých návrhov na vytvorenie medzinárodného registra emocionálne príbuzných ale medicínsky nekompatibilných párov darca príjemca v 80. rokoch minulého storočia (Rapaport, 1986) a prvej realizovanej párovej výmeny v roku 1991 (Kwak et al., 1999) sa táto problematika výrazne posunula. Programy výmen obličiek sú funkčné v mnohých krajinách (Lucan et al. 2003, Keizer et al. 2005, Cantwell et al. 2015, Ferrari et al. 2015, Cowan et al. 2017). Podrobný prehľad súčasného stavu v jednotlivých európskych krajinách je možné nájsť v publikácii Biró et al (2018). Podľa údajov z registrov tvoria párové výmeny 20-30% transplantácií obličiek od živých darcov a vďaka tejto alokačnej stratégii bolo možné odtransplantovať až 60% vysokosenzibilizovaných pacientov. Organizácia programov je rôzna. V krajinách ako Holandsko, Veľká Británia a Austrália je program koordinovaný na národnej úrovni, v iných štátoch ako Česko a Rakúsko je to obmedzené na jednotlivé transplantačné centrá, v USA je možnosť zapojenia do viacerých programov na národnej či multicentrickej úrovni. Od začiatku fungovania výmenných programov bolo zrejme, že čím väčšia je

databáza inkompatibilných párov, tým vyšší počet zhôd možno dosiahnuť a tým viac transplantácií možno vykonať. Preto niektoré krajiny vytvorili spoločné databázy a realizujú medzinárodné výmeny orgánov. Týmto spôsobom spolupracujú Česko a Rakúsko (Bohmig et al. 2017) alebo Taliansko, Španielsko a Portugalsko. Vytvorenie možností spolupráce v širšom európskom priestore je cieľom iniciatívy ENCKEP (European Network for Cooperation on Kidney Exchange Programme), ktorá je súčasťou európskej grantovej organizácie COST (Cooperation on Science and Technology) (Biro et al. 2018 a webová stránka projektu www.enckep-cost.eu).

Efektivitu výmenných programov ovplyvňujú aj ďalšie faktory. Jedným z nich je počet možných výmen v jednom výmennom cykle. Výmeny medzi dvomi alebo tromi inkompatibilnými pármami (obrázok 1) sú v súčasnosti najčastejšou formou párových výmen obličiek, čo je dané najmä organizačnými dôvodmi. V časti krajín s funkčným výmenným programom je legislatívnou podmienkou párovej výmeny simultánnosť chirurgických výkonov. Vykonanie transplantácií v rovnakom čase minimalizuje riziko, že niektorý z párov svoje rozhodnutie zmení. Na druhej strane však zvyšuje logistickú náročnosť, pretože už aj jednoduchá výmena medzi dvomi pármami v jednom centre vyžaduje štyri chirurgické sály a štyri chirurgické a anesteziologické tímy v jednom čase vyhradené pre párovú výmenu. Ak by sa výmena obličiek medzi dvomi pármami odohrávala v dvoch transplantačných centrách, je potrebné riešiť transport orgánu alebo hospitalizáciu darcu v nemocnici, ktorá môže byť vzdialená od jeho domova a od miesta, kde je transplantovaný jeho blízky. Pri veľkom počte pacientov v registri inkompatibilných párov je napriek dnešným možnostiam využitia rýchlych počítačov dôležité navrhnúť optimalizované algoritmy, ktoré dokážu efektívne hľadať množiny výmen s požadovanými vlastnosťami. Napríklad holandský algoritmus (Keizer et al., 2005) pripúšťa iba párové výmeny a hľadá množinu dvojíc dosahujúcu maximálne skóre vzhľadom na niekoľko zvolených medicínskych kritérií, britský algoritmus (Manlove & O'Malley, 2014) pripúšťa aj trojvýmeny, ale s poistnou „vloženou dvojvýmenou“, aby sa minimalizovalo riziko zlyhania cyklickej výmeny kvôli niektorému zo zúčastnených párov.

Alternatívnym prístupom je tzv. reťazová výmena, pri ktorej sa jednotlivé transplantácie vykonávajú za sebou v odlišnom ale presne vymedzenom čase. Počet párov zapojených do reťazca môže byť rôzny, od kratších uzavretých cyklov až po takmer neobmedzený reťazec v prípade, že sa posledný darca v aktuálnom cykle využíva ako tzv. premostujúci (bridging) darca pre následný výber (obrázok 2). Významným činiteľom, ktorý podstatne ovplyvnil výkonnosť programov párových výmen obličiek, sú altruistickí darcovia. Sú to darcovia, ktorí sú medicínsky vhodní, avšak nemajú konkrétneho príjemcu orgánu (Melcher et al. 2013). Obličku od altruistického darcu možno využiť pre pacientov v čakacej listine priamo, podobne ako obličku od darcu mŕtveho. Lepším prístupom je zapojenie altruistického darcu do reťazca výmen a obličku od posledného živého darcu z reťazca využiť pre pacientov v čakacej listine (obrázok 3). Takýmto spôsobom sa podarilo zvýšiť počet transplantácií pri multicentrickej spolupráci až 4-násobne. Zaujímavou a užitočnou sa stala aj možnosť zapojenia kompatibilných párov do výmenného programu, vďaka čomu môže príjemca získať darcu s lepšou vekovou či imunologickou zhodou.

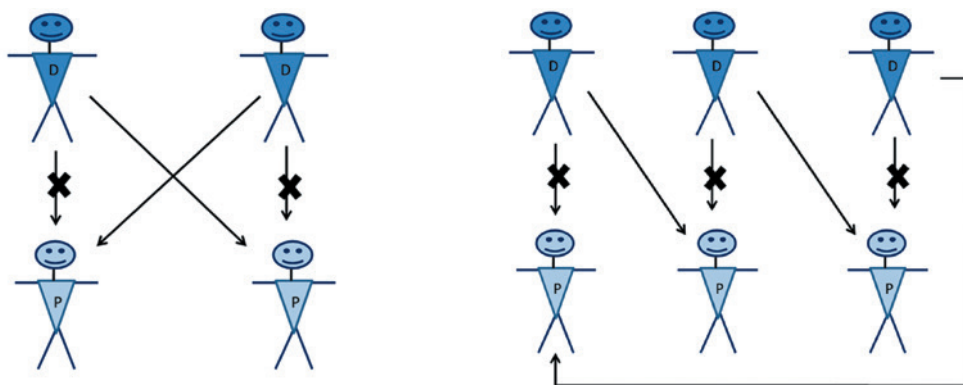
V skúmaní problematiky výmen orgánov sa okrem medicínskeho aspektu sleduje aj veľa iných hľadísk a na vyhodnotenie jej efektívnosti sa využívajú metódy ďalších disciplín: kombinatoriky, teórie výpočtovej zložitosti, stochastického modelovania, teórie hier, umelej inteligencie a ďalších. Možnosti matematického modelovania umožňujú odhadnúť „čo by sa stalo, keby...“ sa napríklad zmenili niektoré pravidlá a vyskúšať si rôzne scenáre predtým, než v skutočnosti nastane modelovaná situácia. Santos et al. (2017) pomocou simulácií vyhodnocovali vplyv použitých dĺžok výmenných cyklov, intervalu medzi spustením vyhľadávacieho algoritmu a zahrnutia kompatibilných párov na výsledný počet transplantácií a dobu čakania na transplantáciu. Matematické modelovanie dokáže ponúknuť aj pohľad na etické aspekty párových výmen. Zenios (1999) hľadal odpoveď na otázku, či sú dlhšie čakacie doby na orgán niektorých (etnických, krvných etc.) skupín pacientov spôsobené nevhodnými priradovacími pravidlami. Jeho model časových radov, však ukázal, že dlhšie čakacie doby vyplývajú z rozdielnej úmrtnosti týchto skupín. Carvalho et al. (2017) študovali návrh takých výberových algoritmov, ktoré zabezpečia, aby na „úkor“ multicentrickej spolupráce nepoklesol počet transplantácií v jednotlivých centrách.

Model časových radov, ktorý vyhodnocuje možný vývoj transplantačnej čakacej listiny a dobu čakania na transplantáciu s využitím slovenských dát je v príprave. Doterajšie výsledky naznačujú, že pri použití párových výmen by sa percento využitia ochotných živých darcov zvýšilo z približne

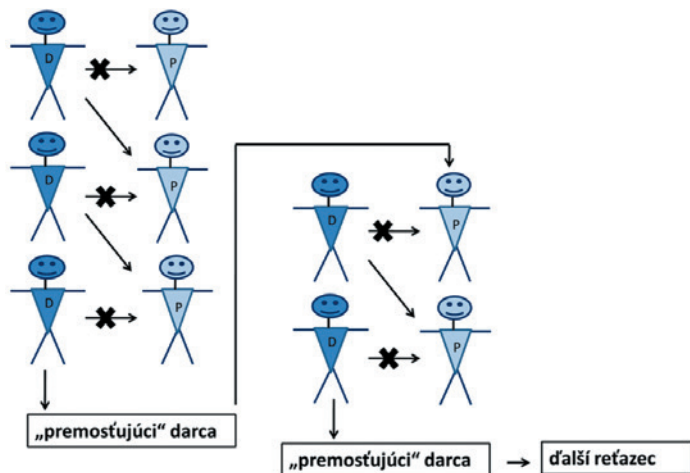
44% na 68%-77%. Priemerná doba čakania na transplantáciu obličky by sa skrátila minimálne o jeden mesiac, medián dôb čakania ešte výrazne viac.

Prínos aplikovanej matematiky a odborníkov na optimalizačné metódy pre transplantácie obličiek od živých darcov je nesporný. Ocenený bol aj Nobelovou cenou za ekonómiu v roku 2012, ktorú získal profesor Alvin Roth, jeden z iniciátorov výmenného programu v USA (Roth et al. 2007, Roth 2015). Časť experimentálnych zistení je už implementovaná do klinickej praxe, ďalšie je možné využiť aj pre rozhodovanie legislatívcov a platcov za zdravotnú starostlivosť. Na Slovensku máme pre program párových výmen obličiek priaznivé legislatívne predpoklady, dostatočné medicínske zabezpečenie a štyri transplantačné centrá naklonené vzájomnej spolupráci. V prípade súhlasu Ministerstva zdravotníctva SR pod záštitou Národnej transplantačnej organizácie nie je vylúčená ani medzinárodná spolupráca v zmysle Zákona č. 317/2016 Z. z. Živý darca obličky je človek s mimoriadnym altruizmom. Párové výmeny obličiek dávajú tomuto altruizmu nový rozmer.

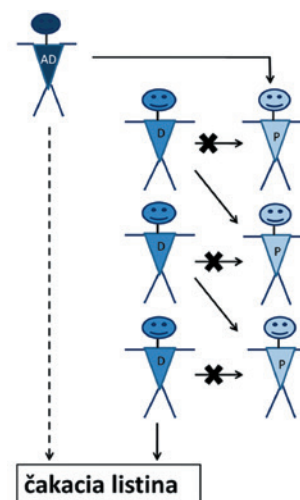
OBR 1 SCHÉMATICKÉ ZNÁZORNENIE PÁROVÝCH VÝMEN MEDZI DVOMI A TROMI PÁRMÍ (D ... DARCA, P ... PRÍJEMCA)



OBR 2 REŤAZCE VÝMEN OBLIČIEK



OBR 3 ZAPOJENIE ALTRUISTICKÉHO DARCU DO REŤAZCA VÝMEN (AD ... ALTRUISTICKÝ DARCA, D ... DARCA, P ... PRÍJEMCA)



Literatúra

1. Biró P. a spol.: Building kidney exchange programmes in Europe – an overview of exchange practice and activities, *Transplantation*, 2018, DOI: 10.1097/TP.0000000000002432
2. Böhmig G.A., Fronek J., Slavcev A., Fischer G.F., Berlakovich G., Viklicky O.: Czech-Austrian kidney paired donation: first European cross-border living donor kidney exchange, *Transplant International*, 2017, 30: 638-639
3. Cantwell L., Woodroffe C., Holdsworth R., Ferrari P.: Four years of experience with the Australian kidney paired donation programme, *Nephrology*, 2015, 20: 124-131

4. Carvalho M., Lodi A., Pedrosa J.P., Viana A.: Nash equilibria in the two player kidney exchange game, *Mathematica Programming*, 2017, 161: 389-417
5. Cowan N., Gritsch H.A., Nassiri N., Sinacore J., Veale J.: Broken Chains and Reneging: A Review of 1748 Kidney Paired Donation Transplants, *Am J Transplant* 2017, 17: 2451-2457
6. Delmonico F.L.: Exchanging Kidneys Advances in Living-Donor Transplantation, *New England J. Med.* 350:1812-1814 (2004)
7. Ferrari P., Weimar W., Johnson R.J., Lim W., Tinckam K.J.: Kidney paired donation: principles, protocols and programs, *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30: 1276-1285
8. Keizer K.M., de Klerk M., Haase-Kromwijk B.J.J.M., Weimar W.: The Dutch Algorithm for Allocation in Living Donor Kidney Exchange, *Transplantation Proceedings*, 37, 589-591 (2005)
9. de Klerk M., Keizer K., Weimar W., Goody A. J., Spital A., Delmonico F.L.: Donor Exchange for Renal Transplantation, *New England J. Med.* 351: 935- 937 (2004)
10. Kwak JY, Kwon OJ, Lee KS, Kang CM, Park HY, Kim JH: Exchange-donor program in renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 31: 344-345, 1999
11. Lucan M., Rotariu P., Neculoiu D., Iacob G., Kidney exchange program: a viable alternative in countries with low rate of cadaver harvesting, *Transplantation Proceedings* 35, 933-934 (2003)
12. Manlove D., O'Malley G.: Paired and altruistic kidney donation in the UK: Algorithms and experimentation, *Journal of Experimental Algorithmics*, 2014, 19: 1-24
13. Melcher M., Veale J.L., Javadi B., Leiser D., Davis C.L., Hil G., Milner J.E.: Kidney Transplant Chains Amplify Benefit of Nondirected Donors, *JAMA Surg*, 2013, 148: 165-169
14. Rapaport F.T.: The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry, *Transplant Proc.* 1986 Jun;18(3) Suppl. 2):5-9.
15. Roth A.E., Sönmez T., Ünver U.: Efficient Kidney Exchange: Coincidence of Wants in Markets with Compatibility-Based Preferences. *The American Economic Review*, 2007, 97: 829-851
16. Roth, A. E.: Transplantation: One Economist's Perspective, *Transplantation*, 2015, 99: 261-264
17. Santos N., Tubertini P., Viana A., Pedro Pedrosa J.: Kidney Exchange simulation and optimization, *Journal of the Operational Research Society* (2017) 68, 1521-1532
18. Zenio S.S. A.: Modeling the transplant waiting list: A queueing model with reneging, *Queueing Systems* 31 (1999) 239-251
Obr 3 Zapojenie altruistického darcu do reťazca výmen (AD ... altruistický darca, D ... darca, P ... príjemca)

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Tatiana Baltesová, PhD.
 II.interná klinika a Transplantačné oddelenie
 UNLP a LF UPJŠ
 Košice
 tatiana.baltesova@unlp.sk

ATYPICKÝ HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDRÓM A TRANSPLANTÁCIA OBLIČKY

Petrus P¹, Hojerová S¹, Beňačka J¹, Mokáň M², Dedinská I³.

¹Interná klinika, Fakultná nemocnica Trnava

²I. Interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

³Chirurgická klinika a transplantáčnej centrum, Univerzitná nemocnica Martin

ABSTRAKT

Atypický hemolyticko-uremický syndróm patrí medzi trombotické mikroangiopatie charakterizované komplementom indukovanou poruchou funkcie endotelu, ktorá vedie k poškodeniu orgánov, najčastejšie obličiek. Atypický hemolyticko-uremický syndróm môže byť spôsobený genetickou mutáciou faktorov komplementu, protilátkou proti faktorom komplementu a mutáciou génov, ktoré ovplyvňujú funkciu faktorov komplementu. Využitím eculizumabu, monoklonálnej protilátky proti C5 zložke komplementu, dokážeme minimalizovať riziko rekurencie atypického hemolyticko-uremického syndrómu a tým zlepšiť schopnosť prežívania transplantovanej obličky. Najobávanejším nežiaducim účinkom eculizumabu je meningokoková infekcia. V rámci znižovania rizika vzplanutia tejto infekcie boli vypracované protokoly, kde využitím vakcinácie a antibiotickej profylaxie minimalizujeme riziko jej vzplanutia.

Kľúčové slová: atypický hemolyticko-uremický syndróm, transplantácia obličky, biologická liečba

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome is type of thrombotic microangiopathy, which is characterized by complement induced impaired endothelial function, which leads to organ damage, most frequently kidney damage. Atypical hemolytic uremic syndrome can be caused by complement factor mutation, antibody against complement factor, or mutation in genes that influence function of complement factors. Eculizumab, monoclonal antibody against C5 complement factor, reduces risk of recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome and therefore improves survival of transplanted kidney. The most serious adverse effect of eculizumab is meningococcal infection. Vaccination and antibiotic prophylaxis are used to minimize risk of an outbreak of infection.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, kidney transplantation, biological therapy

CHARAKTERISTIKA A PATOFYZIOLÓGIA HEMOLYTICKO-UREMICKÉHO SYNDRÓMU A ATYPICKÉHO HEMOLYTICKO-UREMICKÉHO SYNDRÓMU

Hemolyticko-uremický syndróm (HUS) patrí medzi ochorenia, ktoré sú charakterizované trombotickou mikroangiopatiou. Základom patogenézy HUS je porucha funkcie endotelu, čo vedie k trombogénze a indukciu zápalu s následným ischemickým poškodením orgánov. Hemolyticko-uremický syndróm je charakterizovaný triádou príznakov:

1. aktiváciou trombocytov so vznikom trombov s následnou trombocytopéniou,
2. ischemickým poškodením orgánov (najčastejšie obličiek) v dôsledku tvorby trombov v mikrocirkulácii,
3. hemolýzou (1).

Hemolyticko-uremický syndróm je členený na mnoho subkategoríí, ktoré sú uvedené v tabuľke 1, ale v tejto publikácii ich z kapacitných dôvodov nebudeme rozoberať. Jedným zo subtypov HUS je atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS), ktorý tvorí približne 10% prípadov HUS. Atypický hemolyticko-uremický syndróm je zapríčinený nerovnováhou medzi aktivátormi a regulátormi alternatívnej

cesty aktivácie komplementu v zmysle nadmernej aktivácie komplementu. Základná úloha komplementu je v nešpecifickej imunite proti baktériám v zmysle chemotaxie, opsonizácie a lýzy baktérii. Nadmerná aktivácia komplementu nemá pre organizmus protektívny účinok, ale vedie k poškodeniu vlastných buniek, čo vedie ku komplementom indukovanej poruche endotelu so spustením kaskády dejov charakteristických pre trombotické mikroangiopatie (1, 2).

Laboratórny a klinický obraz atypického hemolyticko-uremického syndrómu

Typickými laboratórnymi nálezmi pri aHUS sú:

- anémia s negatívnym Coombsovým testom (jedná sa o neimúnnu hemolytickú anémiu),
- zvýšená hladina bilirubínu a laktátdehydrogenázy (LD),
- znížená hladina haptoglobínu,
- nález schistocytov v krvnom nátere,
- pokles hladiny trombocytov pod $150 \times 10^9/l$,
- zvýšená hladina dusíkatých látok (1).

Vzhľadom k tomu, že tromby môžu vznikať kdekoľvek v mikrocirkulácii môže byť klinický obraz veľmi pestrý- neurologická, kardiovaskulárna, gastrointestinálna symptomatológia, atď. Jednoznačne najčastejšie postihnutým orgánom pri aHUS sú však obličky s príznakmi ako oligoanúria, erytrocytúria, proteinúria, malígna hypertenzia, opuchy, až po obličkové zlyhanie s uremickými príznakmi (1).

Diferenciálna diagnostika atypického hemolyticko-uremického syndrómu

V rámci diferenciálnej diagnostiky aHUS, je nutné vylúčenie inej príčiny HUS (tabuľka 1), ďalej je nutné vylúčenie trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) najčastejšie využitím vyšetrenia aktivity ADAMTS13 proteázy. Ak je jej aktivita nižšia, alebo rovná 5%, s vysokou pravdepodobnosťou sa jedná o TTP. Ďalšími ochoreniami, ktoré môžu mať podobné prejavy a je nutné ich vylúčiť v rámci diferenciálnej diagnostiky aHUS sú vaskulitídy a diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC) (2).

Typy mutácií vedúce k vzniku atypického hemolyticko-uremického syndrómu

Približne u 40-60% prípadov aHUS sa jednoznačne podarí určiť typ mutácie vedúcej k vzniku aHUS. Medzi regulátory komplementu, ktorých mutácia vedie najčastejšie k manifestácii aHUS patria CFH (komplementový faktor H), CFI (komplementový faktor I), MCP (membránový kofaktorový proteín) a THBD (trombomodulín), medzi aktivátory zase C3 zložka komplementu a CFB (komplementový faktor B). K manifestácii aHUS môžu viesť aj mutácie faktorov, ktoré nepriamo ovplyvňujú funkčnosť aktivátorov, či regulátorov komplementu. Najznámejšou takouto mutáciou je mutácia CFHR1 (CFH-related gene 1) a CFHR3 (CFH-related gene 3). Každý pacient by po vylúčení inej príčiny vyvolávajúcej HUS mal absolvovať genetické testovanie, ktorým dokážeme určiť riziko rekurencie aHUS, viď tabuľka 2. Genetické testovanie nie je podmienkou k stanoveniu diagnózy aHUS a začatiu liečby (3).

Protilátkou indukovaný atypický hemolyticko-uremický syndróm

Existujú prípady, kde aHUS nie je vyvolaný genetickou mutáciou proteínov komplementu, ale dochádza k nemu v dôsledku vzniku protilátky proti proteínom komplementu. Najčastejšie detegovanou protilátkou proti proteínom komplementu je anti-CFH. Typ aHUS, ktorý vznikol na základe tvorby protilátok anti-CFH a genetickej predispozície génov kódujúcich CFHR1 a CFHR3 sa nazýva DEAP-HUS (deficient for CFHR proteins and factor H autoantibody positive). Stratégia liečby aHUS vyvolaného tvorbou protilátky je iná ako pri aHUS vyvolaného poruchou funkcie faktorov komplementu (4).

Diacylglycerolkináza ε hemolyticko-uremický syndróm

Niektorí autori medzi aHUS zaradzujú aj diacylglycerolkináza ε hemolyticko-uremický syndróm (DGKE HUS). Diacylglycerolkináza ε (DGKE) je lipidová kináza, ktorá sa nachádza na povrchu podocytoch, endoteliálnych buniek a trombocytov. Mutácia v géne pre DGKE vedie k zvýšenej tvorbe protrombogénnych faktorov a k zvýšenej tvorbe trombocytov, taktiež je znížená angiogenéza a porucha migrácie endoteliálnych buniek na povrchu glomerulárnych kapilár. Ako prejav poruchy činnosti podocytoch môžu mať pacienti s týmto typom HUS aj nefrotický syndróm. Patofyziológia tohto typu HUS je odlišná a aHUS v tomto prípade nie je spôsobený dysreguláciou aktivity alternatívnej cesty aktivácie komplementu, preto je aj stratégia liečby v tomto prípade HUS iná (5).

Liečba atypického hemolyticko-uremického syndrómu (okrem diacylglycerolkináza ϵ hemolyticko-uremického syndrómu)

U dospelých za liečbu prvej voľby považujeme podanie čerstvej mrazenej plazmy, alebo plazmaferézu. Plazmaferéza je jednoznačnou metódou prvej voľby v prípade protilátkou indukovaného aHUS, pretože ňou nielenže dopĺňame nefunkčné faktory komplementu, ale zároveň odstraňujeme protilátku, ktorá aHUS spôsobila. Obvyklá je denná výmena 40 ml/kg plazmy v ťažkých prípadoch túto výmenu zdvojnásobujeme. U detí všeobecne za liečbu prvej voľby považujeme eculizumab. Taktiež to platí pre dospelých u ktorých je liečba neefektívna (zvyčajne u pacientov po 48 hodinách po začatí štandardnej liečby dochádza k upravovaniu klinických príznakov ochorenia) a vyžadujú podávanie štandardnej liečby viac ako 5-7 dní, alebo u ktorých štandardná liečba bola spojená s nežiaducimi účinkami (1).

Eculizumab je monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu. C5 zložka komplementu zohráva významnú rolu v alternatívnej ceste aktivácie komplementu. Naviazaním eculizumabu na tento faktor dochádza k prerušeniu alternatívnej aktivácie komplementu, čo vedie k prerušeniu procesov vedúcich k vzniku aHUS. Taktiež však dochádza k úplnej nefunkčnosti alternatívnej cesty aktivácie komplementu, čo vedie k vyššej náklonnosti na infekčné komplikácie (6).

Licht a kolektív publikovali 2 štúdie, kde počas dvojročného obdobia sledovali pacientov liečených eculizumabom. Aby sme sa vyhli zaťažovaniu číslami a percentami uvádzame len zaujímavé fakty, ktoré sa zistili počas štúdie:

- počas dvoch rokov nebola pozorovaná kumulatívna toxicita a vo všeobecnosti sa zdá, že látka je bezpečná,
- čím skôr je liečba zahájená, tým vyššia je šanca úpravy obličkovej funkcie a klinického stavu pacienta, mechanizmus akým dochádza k zlepšeniu obličkovej funkcie nie je presne objasnený,
- bol potvrdený účinok aj u pacientov, ktorí sú po transplantácii/ách,
- dvaja pacienti po transplantácii štúdiu opustili pre zhoršovanie obličkových funkcií,
- žiaden pacient po transplantácii zaradený v štúdii nevyžadoval ďalšiu transplantáciu,
- 4 z 5 pacientov, ktorí vyžadovali dialyzačnú liečbu pred zahájením liečby eculizumabom po cca. jednom týždni od zahájenia liečby dialyzačnú liečbu nevyžadovali,
- u 88 percent pacientov v štúdii počas liečby nedošlo k relapsu aHUS počas 2 ročného sledovania,
- výsledky liečby boli veľmi podobné u pacientov s geneticky verifikovanou abnormalitou faktorov komplementu a u pacientov, ktorí genetickú abnormalitu verifikovanú nemali (6).

Najzávažnejším nežiaducim účinkom eculizumabu je zvýšené riziko infekčných komplikácií. Za najzávažnejšiu z nich považujeme infekciu *Neisseria meningitidis*, ktorá vzhľadom k mechanizmu účinku eculizumabu má u pacientov užívajúcich tento liek 1000-2000 krát vyššie riziko vzplanutia ako u bežnej populácie. Vzhľadom k tomu boli zavedené opatrenia ako vakcinácia, či ATB profylaxia pri užívaní eculizumabu, ktoré sú bližšie popísané v článku nižšie (6).

Ukončenie liečby eculizumabom

Nateraz platí, že liečba eculizumabom je doživotná s výnimkou pacientov, ktorí sú zaradení v štúdiách a sú pod drobnohľadom expertov. Kvôli nežiaducim účinkom liečby a veľmi vysokým nákladom na liečbu boli realizované štúdie, v ktorých sa u pacientov prerušila liečba eculizumabom. Ardisino a kolektív v roku 2014 publikovali štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 10 pacientov s aHUS, u ktorých bola prerušená liečba eculizumabom. Počas 95 mesiacov sa u 3 z nich vyskytol relaps ochorenia. Vzhľadom k tomu, že si pacienti v domácich podmienkach pravidelne monitorovali moč diagnostickými prúžkami na prítomnosť hemoglobínu, bola u pacientov možnosť ihneď obnoviť liečbu eculizumabom už pri skorých príznakoch relapsu ochorenia. Všetky 3 prípady relapsu aHUS skončili kompletnou remisiou vzhľadom k skorému nasadeniu eculizumabu do liečby. Práca Ardisina naskytá otázku, či by sa v budúcnosti eculizumab nemohol vysadiť za prísnych podmienok selfmonitoringu pacientov v domácom prostredí (7).

Atypický hemolyticko-uremický syndróm a transplantácia

Riziko rekurencie aHUS u pacientov ktorí podstúpili transplantáciu obličky závisí od typu mutácie a pohybuje sa okolo 60%. Ak sa nezistí presný typ mutácie riziko rekurencie je stále 30 %. Mnohé štúdie preukázali, že liečba eculizumabom po transplantácii obličky nie je iba profylaxiou rekurencie aHUS, ale vedie aj k prevencii protilátkou indukovanej rejekcie (AMR) transplantovanej obličky. Presný

mechanizmus tohto javu nie je plne objasnený. Je však dokázané, že u niektorých pacientov napriek využitiu eculizumabu posttransplantačne nedošlo k potlačeniu AMR, preto je potrebné ďalšie rozanalýzovanie AMR a určenie cieľovej skupiny pacientov, ktorí môžu profitovať z liečby eculizumabom ako prevencie AMR (8).

Atypický hemolyticko-uremický syndróm môže vzniknúť aj de novo po transplantácii obličky. Zistilo sa, že až u 1-5 % pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov vzniká aHUS de novo. Za príčinu sa považuje prítomnosť genetickej abnormality, ktorá sa za „normálnych“ podmienok neprejavuje, avšak pôsobením faktorov ako je endoteliálne poškodenie pri transplantácii, ischémia počas transplantácie a imunosupresívna liečba podávaná v posttransplantačnom období dochádza k manifestácii tohto ochorenia. Až u 30 % pacientov u ktorých aHUS vznikol de novo po transplantácii obličky bola jednoznačne verifikovaná genetická abnormalita vo faktorech regulujúcich komplement (9).

Imunosupresívna liečba transplantovaných pacientov s atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom

Kalcineurínové inhibítory (CNI) sú jedným zo spúšťacích faktorov de novo aHUS po transplantácii obličky. Mnoho autorov preto vo svojich štúdiách úspešne nevyužilo CNI ako súčasť imunosupresívnej liečby. Napriek tomuto faktoru sa vo väčších štúdiách nepotvrdilo, že by nevyužitie CNI viedlo k nižšiemu riziku rekurencie aHUS a preto súčasné odporúčania umožňujú využitie CNI ako štandardnej súčasti imunosupresívnej liečby, je však potrebná dôsledná kontrola hladiny liečiva. Z CNI sa má vždy dať prednosť takrolimu vzhľadom k nižšiemu riziku spustenia de novo aHUS a vyššej účinnosti v prevencii rejekcie. Rapamycín je ďalším liečivom, ktoré figuruje ako spúšťací faktor de novo aHUS po transplantácii a súčasné odporúčania nedoporučujú využitie tohto lieku ako súčasti imunosupresívnej liečby. Belatacept je imunosupresívum, ktoré nevyvoláva poškodenie endotelu a je nádejou do budúcnosti ako náhrada CNI v udržovacej imunosupresívnej liečbe, je však ešte potrebné ďalšie skúmanie tohto liečiva. Zatiaľ nemáme k dispozícii žiadne ďalšie špecifické odporúčania ohľadne imunosupresívnej liečby u transplantovaných pacientov s aHUS (10, 11).

Praktický manažment dospelých pacientov s atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom podstupujúcich transplantáciu obličky eculizumabom

- 1. dávka eculizumabu sa má podať v deň 0 transplantácie, minimálne 1 hodinu pred transplantáciou v množstve 900 mg,
- ďalšie 3 dávky eculizumabu majú byť podané á 7 dní v dávke 900 mg,
- v prípade, že pacient počas transplantácie, alebo v prvom týždni od transplantácie vyžaduje podanie štyroch alebo viac jednotiek krvi, alebo čerstvo zmrazenej plazmy je potrebné zvážiť podanie ďalšej dávky 900 mg eculizumabu,
- v 4. týždni po transplantácii sa dávkovanie eculizumabu mení na 1200 mg podávaných á 14 dní doživotne,
- eculizumab nemôže byť podaný pacientom s nedoriešenou infekciou *Neisseria meningitidis*, resp. pacientom, ktorí nie sú zaočkovaní proti infekcii *Neisseria meningitidis*, alebo ktorí nedostávajú adekvátnu profylaktickú antibiotickú liečbu po očkovaní,
- 30 ml liečiva Soliris® obsahuje 300 mg eculizumabu. Soliris sa podáva nariedený s 0,9% roztokom NaCl, v pomere 1 ml roztoku Solirisu k 1 ml roztoku NaCl (pri podávaní 900 mg eculizumabu (90 ml) z 250 ml 0,9% roztoku NaCl vypustíme 160 ml s ponechaním 90 ml roztoku a následne do toho pridáme 90 ml Solirisu),
- celá infúzia s eculizumabom má byť podaná v priebehu 25-45 minút,
- v rámci monitorovania pacientov liečených eculizumabom by mala byť sledovaná hemolytická aktivita (CH50/CH100) v 1. deň po transplantácii a pred každou z prvých 4 podaných dávok eculizumabu na potvrdenie inhibície komplementu. Biopsiu obličky na zistenie prítomnosti subklinických znakov TMA je doporučené realizovať 3 mesiace po transplantácii,
- najčastejším nežiaducim účinkom eculizumabu bola bolesť hlavy a najzávažnejším meningokoková infekcia vedúca do sepsy. Infekčné komplikácie ako meningokoková sepsa, aspergilová infekcia, bakteriálne artritídy, infekcie horných a dolných dýchacích ciest, herpes simplex, uroinfekcie a vírusové infekcie sa počas liečby eculizumabom môžu vyskytovať. Ďalším závažným nežiaducim účinkom je myelosupresia (12, 13).

Prevenencia meningokokovej infekcie

- pacienti s aHUS by mali byť zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis* už pri zaradení do čakacej listiny využitím jednej dávky tetravalentnej vakcíny proti meningokokom skupiny A, C, W135 a Y (Nimenrix®) a dvoma dávkami multikomponentnej vakcíny proti meningokokom skupiny B (Bexsero®),
- 4-6 týždňov po vakcinácii by mali byť skontrolované titre protilátok:
 - v prípade uspokojivých titrov protilátok, by sa titre protilátok mali kontrolovať á 1 rok a v prípade poklesu titrov protilátok realizovať revakcinácia,
 - v prípade, že sú titre protilátok nízke, vakcinácia by sa mala zopakovať jedenkrát. Ak aj po revakcinácii nedošlo k vzostupu titru protilátok, vakcinácia by sa viac nemala opakovať, pretože by mohlo dôjsť k zníženej odpovedi organizmu voči tejto baktérii;
- celkovo 2 týždne od iniciácie liečby eculizumabom by mal pacient užívať profylaktickú antibiotickú liečbu ciprofloxacínom v dávkovaní 500 mg 2x denne. V prípade, že pacient nie je alergický na penicilín po 2 týždňoch liečbu upravujeme na dlhodobo užívaný penicilín V 500 mg 2x denne, v prípade alergie na penicilínové ATB pokračujeme v dlhodobej liečbe ciprofloxacínom. Ak je z nejakého dôvodu liečba eculizumabom ukončená, mala by ATB liečba pokračovať ešte 8 týždňov po vysadení eculizumabu,
- pri liečbe eculizumabom by sa mali kontrolovať tampóny tonzíl na zistenie nosičstva *Neisseria meningitidis* a prípadnej ATB rezistencie (12, 13).

Tab 1

Typy HUS	HUS vyvolaný <i>E. coli</i> produkujúcou Shiga toxín (STEC HUS)
	HUS asociovaný s infekciou <i>Streptococcus pneumoniae</i> (SP-HUS)
	Kobalamín C deficientný HUS
	HUS asociovaný s inými ochoreniami- autoimunitné choroby, lieky, malignity, HIV, malígna hypertenzia, transplantácia orgánov
	aHUS

Tab 2

Riziko rekurencie aHUS po transplantácii obličky v závislosti od faktoru komplementu postihnutého mutáciou						
Faktor komplementu postihnutý mutáciou	CFH	CFI	MCP	THBD	C3	CFB
Riziko rekurencie aHUS po transplantácii obličky (%)	75-90	45-80	15-20	1 prípad	40-70	100

Literatúra

1. Ryšavá R. Atypický hemolyticko-uremický syndróm a nové možnosti liečby. *Interní Med.* 2014; 16(1): 22-25
2. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Oct;53(11):1679-88
3. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13:663–675
4. Zipfel PF, Mache C, Müller D, et al. DEAP-HUS: deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 Oct;25(10):2009-19
5. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 2013;45:531–536
6. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015 May; 87(5): 1061–1073
7. Ardisino G, Testa S, Possenti I, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:633–637

8. Barnett AN, Asgari E, Chowdhury P, et al. The use of eculizumab in renal transplantation. Clin Transplant. 2013;27:E216–E229
9. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, et al. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 1058-68
10. Oyen O, Strom EH, Midtvedt K, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome. Am J Transplant. 2006;6:412-8
11. Muntean A, Mihai L. Immunosuppression in kidney transplantation. Clujul Med. 2013; 86(3): 177–180
12. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation. American Journal of Transplantation 2012; 12(12): 3337–3354
13. Ross L, Chowdhury P. Prophylactic Eculizumab for Adult Patients with Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome (aHUS) Undergoing Kidney Transplantation. GTi Clinical Guidance Database 2018

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Peter Petruš
Interná klinika
Fakultná nemocnica Trnava
A. Žarnova 11, Trnava
pepo211@gmail.com

TRANSPLANTÁCIA OBLIČKY A TEHOTENSTVO

Lacková E¹, Baltesová T², Žilinská Z³.

¹Transplantačné centrum, FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

²Transplantačné centrum, UNsP L. Pasteura, Košice

³Transplantačné centrum, UNsP akademika L. Déreera, Bratislava

ABSTRAKT

Gonadálna dysfunkcia je bežným javom u pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD), neupravuje sa počas dialyzačnej liečby, ale po úspešnej transplantácii obličky do 6 mesiacov. Rizikami tehotenstva pre matku sú infekcie, ektopické tehotenstvo, gestačný DM, hypertenzia, preeklampsia, vzácné akútna rejekcia. Z hľadiska plodu je najrizikovejšia dysfunkcia štepu matky, jej imunosupresia a antihypertenzívna terapia. Fétus je ohrozený viac ako matka. Optimálny čas pre dobrý priebeh gravidity nie je jasný, ale celkovo je akceptované počkať aspoň 1 rok po transplantácii bez vážnych komplikácií. Potrebná je úprava imunosupresie, kontraindikovaný je MMF/MPA a Sirolimus. Na Slovensku v období rokov 1972-2015 sme evidovali 15 pôrodov, 14 detí bolo živonarodených a 1 dieťa mŕtvonarodené. Tehotenstvo po transplantácii obličky nie je kontraindikované.

Kľúčové slová: gonadálna dysfunkcia, gravidita po transplantácii, imunosupresia

ABSTRACT

Gonadal dysfunction occurs frequently in patients with chronic kidney disease (CKD) and it does not restore during the dialysis, but it restores after successful kidney transplantation in 6 months period of time. Risks for mother are infections, ectopic pregnancy, gestational diabetes mellitus, arterial hypertension, preeclampsia and rarely acute renal transplant rejection. Foetus is the most at risk from maternal renal graft dysfunction, her immunosuppressive and antihypertensive therapy. Foetus is more endangered than mother. Optimal time for low-risk pregnancy process is unknown, it is acceptable to wait at least 1 year after kidney transplantation without serious complications. It is necessary to correct immunosuppressive therapy, mycophenolate mofetil and sirolimus are contraindicated. We collected 15 labours in Slovakia from 1972 to 2015 of kidney-transplant patients, 14 were live births and 1 of them was stillbirth. Pregnancy after kidney transplantation is not contraindicated.

Key words: gonadalo dysfunction, pregnancy after transplantation, immunosuppression

Úvod

Gonadálna dysfunkcia je bežným javom u pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD), začína skôr ako v 5. štádiu CKD a neupravuje sa počas dialyzačnej liečby. Gravidita je vzácna v období 3. – 5. štádia CKD. Frekvencia počatia u žien so zlyhanými obličkami v reprodukčnom veku je popisovaná v rozpätí 0,3 -1,5% ročne a šanca na donosenie životaschopného plodu je u 40-50% z nich (1, 2). Patofyziológia gonadálnej dysfunkcie je multifaktoriálna. Príčiny sú organické a psychologické. Medzi dôležité organické faktory patria zmeny vyplývajúce z CKD, z iných komorbidít a terapie. Pacientky na dialýze majú nízke hladiny estrogénu v dôsledku hyperprolaktinémie s následkami na menštruačný cyklus. Amenorea sa vyskytuje u 50-100% žien v CKD 5. štádium. Dochádza

k poruche pulzatívneho uvoľňovania GnRH z hypotalamu, čo vedie k abnormálnej pituitárnej sekrécii gonadotropínov (LH, FSH). Významný je spolupodiel iných komorbidít, ako je hypertenzia, diabetes mellitus (DM) a iné, ako aj vplyv medikamentov (beta- blokátory, ACE- inhibítory, ATII receptorový antagonisti). K zlepšeniu fertility na dialýze nedochádza, ale úspešná transplantácia obličky vedie k rýchlej obnove renálnych, endokrinných i reprodukčných funkcií. Dysfunkcia gonád sa normalizuje do 6 mesiacov po transplantácii a býva sprevádzaná návratom fertility (1). Prevalencia gravidít je 1 z 50 žien vo fertilnom veku po transplantácii obličky oproti 1 z 200 žien na dialýze. Prvá úspešná gravidita po transplantácii obličky je popísaná v roku 1958 (4). Nie sú k dispozícii prospektívne kontrolované štúdie, len údaje z rôznych registrov (US National Transplantation Pregnancy Registry, Transplant Pregnancy Registry in United Kingdom, European Dialysis and Transplant Association Registry). Všetky 3 registre ukazujú podobné trendy v potratoch, narodení mŕtveho plodu, ektopických graviditách, predčasných pôrodoch, nízkej pôrodnej hmotnosti a neonatálnych úmrtiach. Odhaduje sa 14 000 tehotenstiev v období rokov 1958-2008. Tehotenstvo po transplantácii obličky nie je kontraindikované, ale prináša špecifické riziká. Z národných registrov a literatúry vyplýva, že ak žena preklenie I. trimester, v ktorom okolo 22,5% žien s transplantovanou obličkou ukončí predčasne tehotenstvo spontánnym potratom alebo umelým prerušením, dospeje k pôrodu živého dieťaťa okolo 97% gravidných (tab 1).

TAB 1 PRIEBEH GRAVIDITY U RECIPIENTOK RENÁLNEHO ŠTEPU (377 GRAVIDÍT U 261 ŽIEN, US NTPR)(3)

Obdobie	Straty	
Straty v I. trimestri (n=81)		22,5%
	Spontánny potrat	13%
	Terapeutický potrat	9%
	Ektopické tehotenstvo	0,5%
Pokračujúce tehotenstvo (po I. trimestri) (n=296)		
	Pôrod živo narodeného dieťaťa	97%
	Pôrod mŕtveho dieťaťa	2%
	Neonatálne úmrtie	1%

Tehotenstvo po transplantácii obličky

Tehotenstvo po transplantácii obličky prináša riziká pre matku aj pre plod. Rizikami pre matku sú infekcie s výskytom okolo 40%, z nich najčastejšie sú bakteriálne infekcie urotraktu (60%) v dôsledku anatómie štepu, imunosupresie, urologických zákrokov a stázy moču spojennej s graviditou. Asymptomatická bakteriúria by mala byť liečená antibiotikami (penicilíny, cefalosporíny) za účelom predchádzania vzniku pyelonefritídy. Riziko infekcií spočíva aj v transmisii z matky na plod. Druhou skupinou infekcií sú vírusové, najmä cytomegalovírusové (CMV), hepatitída B (HBV), hepatitída C (HCV). Ektopické gravidity s prevalenciou 0,5% sa vyskytujú pre adhézie v panve po transplantácii, peritoneálnej dialýze či intrauterinných telieskach. Gravidita spôsobuje inzulinovú rezistenciu a hyperinzulinémia predisponuje k vzniku gestačného DM. U pacientok liečeným kalcineurínovými inhibítormi (CNI) je prevalencia DM počas gravidity 9,2%. Hypertenzia môže byť preexistujúca, vzniknutá pred tehotenstvom alebo do 20. týždňa od počatia, alebo špecifická pre graviditu – gestačná, ktorá sa objavuje po 20. týždni gravidity a vymizne po šiestonedelí. Gestačná hypertenzia môže nasadnúť na hypertenziu preexistujúcu. Výskyt hypertenzie počas tehotenstva sa udáva v 60%. Preeklampsia patrí medzi tzv endotelové choroby, charakterizuje ju triáda hypertenzia, proteinúria viac ako 300mg/24 hodín a edémy. Neadekvátne liečená či neliečená preeklampsia môže prejsť do eklampsie, ktorá je definovaná tonicko - klonickými kŕčmi naväzujúcimi na preeklampsiu. Incidencia preeklampsie je 30% (5), kým v normálnej populácii 8%. Diferenciálna diagnostika preeklampsie a rejeckie je niekedy ťažká, biopsia štepu v tehotenstve však nie je kontraindikovaná (6) . Akútna rejeckia v priebehu tehotenstva sa vyskytuje vzácne, skôr po pôrode (9-14,5%). V gravidite sa zvyšuje glomerulová filtrácia. Táto hyperfiltrácia súvisí so zvýšeným plazmatickým prietokom s normálnym intraglomerulovým tlakom, takže nedochádza ku glomerulovému poškodeniu. V III. trimestri však môže dôjsť

k dočasnému poklesu glomerulovej filtrácie, ktorá však nemá trvalý charakter. Prevalencia anémie gravidných v normálnej populácii je 2-4%, ale u vysokorizikových, medzi ktoré patria aj pacientky po transplantácii obličky je až 27% v treťom trimestri. Optimálny menežment anémie u gravidných po transplantácii obličky nie je známy, ale aplikácia železa a erytrocyty stimulujúcich agens (ESA) je bezpečná. (7) Pôrod po transplantácii obličky nemusí byť nevyhnutne vedený operačne - cisárskym rezom ak nie je iná indikácia. Žena môže rodiť spontánne per vias naturales. Pôrod cisárskym rezom u týchto žien sa vyskytuje v 40-50%, čo je 4-5-krát častejšie ako v populácii zdravých žien (3). V 50% sú zaznamenané predčasné pôrody, skôr ako v 37. týždni gravidity. Invazívny postup by mal byť krytý antibiotickou preventívnou dávkou. Výskyt týchto komplikácií sa uvádza v 27-38% (7). Pri horšej renálnej funkcii sa výskyt komplikácií zvyšuje až na 80% a významne klesá pravdepodobnosť ukončenia tehotenstva pôrodom živého dieťaťa v termíne. Tab 2.

TAB 2 RIZIKÁ TEHOTENSTVA PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY PRE MATKU

Infekcie bakteriálne a vírusové
Ektopické tehotensvo
Gestačný DM
Hypertenzia a preeklampsia
Toxicita imunosupresie
Operačné vedenie pôrodu
Osteodystrofia pánve

Fétus je ohrozený viac ako matka, v 50% sa narodí predčasne (< 37 týžňov), v 20% dochádza k intrauterinnej retardácii rastu, nízka pôrodná hmotnosť (< 2500g), imunitný deficit, perinatálne infekcie, špeciálne HBV a CMV (6).

TAB 3 RIZIKÁ TEHOTENSTVA PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY NA PLOD

Intrauterinná rastová retardácia, hypoxia, smrť	
Predčasný pôrod	Predčasný začiatok pôrodu
	Predčasná ruptúra plodovej vody
	Predčasný pôrod z dôvodov komplikácií u matky
Toxicita imunosupresie	Útlm hemopoézy
	Poruchy imunity
	Chromozomálne aberácie v leukocytoch
	Adrenokortikálna nedostatočnosť
infekcie	CMV
	Hepatitída B
	Bakteriálna sepsa

Historicky sa odporúčalo otehotnenie po 24 mesiacoch od transplantácie, na druhej strane, ak pacientka otehotnela po viac ako 5 rokoch od transplantácie mohlo dôjsť k zhoršeniu renálnych funkcií popôrodne. Pokles renálnych funkcií sa vysvetľuje horšou toleranciou stresu z gravidity s obličkami postihnutými chronickou transplantačnou nefropatiou (8). Optimálny čas pre dobrý priebeh gravidity nie je jasný, ale celkovo je akceptované počkať aspoň 1 rok po transplantácii za podmienok, že recipientka je v celkove dobrom zdravotnom stave, so stabilnou funkciou allo-graftu (sérový kreatinín menej ako 177 umol/l, najlepšie menej ako 133 umol/l), potransplantačný priebeh bez rejeckie, bez prítomnej alebo s dobre kompenzovanou artériovou hypertenziou, žiadna alebo minimálna proteinúria (menej ako 0,5g/deň), normálny sonografický obraz obličkového štepu (9), tab 4. V každom prípade sú tieto gravidity považované za rizikové a vyžadujú špecifický menežment.

TAB 4 ODPORÚČANIA PRE NAČASOVANIE GRAVIDITY PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY

Celkovo dobrý stav recipientky rok
Stabilná funkcia štetu , kreatinín < 177umol/l
Bez rejekcie rok
Bez hypertenzie, alebo s dobre kompenzovanou hypertenziou
Proteinúria žiadna alebo minimálna, < 0,5g/deň
Normálny USG obraz obličkového štetu
Imunosupresívna liečba v udržiavacích dávkach

Vzhľadom k možným rizikám tehotenstva po transplantácii, je vhodné začať o ňom hovoriť už predtransplantačne a kontinuálne pokračovať v potransplantačnom období. Dôraz treba klásť na antikoncepciu, nakoľko sa menštruácia a fertilita môžu obnoviť 1-2 mesiace po transplantácii. Najbezpečnejšia je na báze progesteronu, akceptabilné sú aj preparáty s nízkymi dávkami estrogén-progesterónu. Intrauterinné teliesko a bariérové kontraceptíva prinášajú riziko infekcií (6).

Predpokladom úspešného tehotenstva a zachovania stabilnej, dobrej funkcie obličkového štetu je úprava imunosupresie. Niektoré medikamenty je potrebné pre teratogenitu vynechať (Mykofenolát mofetil - MMF, kyselina mykofenolová – MPA, Sirolimus - SRL), iným upraviť dávkovanie vzhľadom k zväčšenému distribučnému objemu liekov, zvýšenému renálnemu aj hepatálnemu klírens, zmenenej motilite gastrointestinálneho traktu a absorpcii, a zmene zloženia telesného tuku. Kortikosteroidy (KS) sa ponechávajú počas celej gravidity. Prechádzajú placentou, ale sa v nej metabolizujú, takže pomer ich koncentrácie v materskej ku pupočníkovej krvi je 10:1 (4). Pri dávke menšej ako 15mg/deň nedochádza k vzniku adrenálnej insuficiencie a hypoplázii thymu. Odporúčaná udržiavacia dávka je 5-10mg/deň. Pri vyšších dávkach naviac hrozí riziko vážnych infekcií. Kortikoidy môžu agravovať hypertenziu u matky, pri dlhodobom užívaní viesť k osteodystrofii pánvy (3) . V prípade rejekcie počas gravidity nie sú kontraindikované ani v antirejekčných dávkach (9,7,6). Azathioprin prechádza placentou, vo fetálnej pečeni sa nekonvertuje na 6-merkaptopurín, nakoľko v detskej pečeni je nedostatok enzýmu inosínátpyrofosfatázy potrebného na jeho konverziu (6). Vo fetálnej krvi sa vyskytuje 64-93% z podaného množstva ako inaktívny metabolit (4). Relatívne bezpečná je dávka $\leq 2\text{mg/kg/deň}$. (9,7,6). Pri užívaní azathioprinu u detí matiek s transplantovaným orgánom sa popisuje častejší výskyt nízkej pôrodnej hmotnosti, nezrelosť, častejší neonatálny ikterus a poruchy dychovej činnosti (3). Cyklosporín A (CyA) prechádza placentou, nie je spojený s teratogenicitou a mutagenicitou. Prevalencia malformácie plodu je popisovaná v 4,1%, čo je porovnateľné s normálnou populáciou (3-5%). Je spojený s vyššou incidenciou DM, hypertenzie a dysfunkcie štetu matky. U niektorých žien vedie k preeklampsii cez zvýšenú produkciu tromboxanu a endotelínu. Jeho metabolizmus počas gravidity je zvýšený, preto potrebné vyššie dávkovanie pri sledovaní sérových hladín. Na konci tehotenstva a po pôrode dochádza k rebound fenoménu s potrebou redukcie dávky (7). Takrolimus prechádza placentou. Počas gravidity hepatálny cytochrom P450 môže byť inhibovaný s následnými vysokými hladinami takrolimu. Dávku potrebné redukovať, niekedy signifikantne až o 60% (4). U 70% gravidít nemá takrolimus účinok na intrauterinný rast a malformácie. Mykofenolát mofetil spôsobuje potraty a malformácie plodu (hypoplystické nechty, skrútený 5. prst, ušné a faciálne deformity) s incidenciou 22,9%v (8). V gravidite je kontraindikovaný, potrebné jeho aplikáciu prerušiť 6 týždňov pred plánovaným tehotenstvom. Podobne v tehotenstve je kontraindikovaný sirolimus pre potenciálnu teratogenicitu, nie malformácie. Aj podávanie tohto lieku prerušiť 6 týždňov pred plánovanou graviditou. U polyklonálnych protilátok je účinok na plod neznámy. OKT3 (Orthoclone) prechádza placentou, jeho použitie nie je jednoznačne kontraindikované u steroidorezistentnej rejekcie. Dlhodobý efekt imunosupresie na deti sa môže prejaviť deficitom pozornosti, hyperreaktivitou- ADHD (attention deficit hyperactivity disorders) a neurokognitívnymi poruchami (4%), avšak v normálnej populácii je jej výskyt 6-7%. Tab 6. U matiek po transplantácii obličky pri imunosupresii je potrebné dojčenie zastaviť.

TAB 6 IMUNOSUPRESIA V GAVIDITE

Bezpečná imunosupresia	Kontraindikovaná imunosupresia
CNI	MMF, MPA
Kortikosteroidy	Sirolimus
Azathioprin	

Prenatálna starostlivosť o gravidné ženy by mala byť v úzkej spolupráci gynekológa, nefrológa a neonatológa. Odporúčania pre sledovanie tehotných žien po orgánovej transplantácii uvádza KDIGO 2009 (9), tab 5.

TAB 5 SLEDOVANIE TEHOTNÝCH ŽIEN PO ORGÁNOVEJ TRANSPLANTÁCII

Denne	každé 2-4 týždne	Každý trimester	Posledný trimester
TK (pacientkou)	Nefrologická a gynekologická vizita	CMV IgM	HSV-IgM I u séronegatívnych žien
	Krvný obraz, sérový kreatinín, kreatinín klírens, elektrolyty, proteinúria, transaminázy, orálny GTT, hladiny CyA a takrolimu	HBV, HIV	Každé 2 týždne plod
	Urokultúra	Toxoplazma u séro-negatívnych žien	
	sonografia		

Pôrodnosť po transplantácii obličky na Slovensku

Od roku 1972, kedy bola vykonaná prvá transplantácia obličky, do roku 2015 bolo 15 pôrodov v SR. V Košiciach 9, v Bratislave a v Banskej Bystrici po 3 pôrody. 14 detí bolo živonarodených a 1 dieťa mŕtvonarodené. Všetky pôrody boli vedené operačne (Sectio Cesarea). Gestačný vek novorodencov bol v priemere 34,7 týždňa, priemerná pôrodná hmotnosť 2 260g, tab.6.

TAB 6 PÔRODY A NOVORODENCI V SÚBORE SR

Gestačný vek	Priemer 34,7 týždňov (28-38)
Pôrod - cisárskym rezom	15
spontánne	0
Pôrodná hmotnosť	Priemer 2 260g (990-3 200g)

Matky mali v čase otehotnenia priemerný vek 29 rokov, otehotneli 33,3 mesiaca od transplantácie, pred graviditou malo 9 žien hypertenziu, sérový kreatinín pred graviditou v priemere 106 μmol/l, 2 mesiace po pôrode 119,9 μmol/l a rok po pôrode 145 μmol/l. Vyskytla sa 1 akútna steroidosenzitívna rejekcia, z ďalších 6 komplikácií dominovali infekcie. Z imunosupresívnych preparátov boli použité CNI, azathioprin a kortikosteroidy v rôznych kombináciách. Tab 7.

TAB 7 CHARAKTERISTIKA MATKY V SÚBORE SR

Vek v čase gravidity	Priemer 29 rokov (21-35)
Čas od transplantácie	Priemer 33,3 mesiaca (11-72)
Hypertenzia pred graviditou	9 pacientok
Sérový kreatinín pred graviditou	106 μmol/l (79,5-206)
Sérový kreatinín 2 mesiace po pôrode	Priemer 119,9 μmol/l (79,5-206)
Sérový kreatinín 1 rok po pôrode	Priemer 145 μmol/l (84-448)
Akútna rejekcia	1
Iné komplikácie	6

Horšie výsledky v zmysle prežívania obličkového štetu boli u pacientky, ktorá mala sérový kreatinín 206 umol/l pred graviditou, po roku od pôrodu dospela do dialyzačnej liečby, čo je v súlade s literárnymi údajmi. Všetky pacientky mali vedený pôrod cisárskym rezom, i keď neboli zistené jednoznačné indikácie k tomuto prístupu. Predpokladáme len opatrnosť pôrodníkov, nakoľko majú málo skúseností s takýmto typom pacientok.

ZÁVER

Tehotenstvo po transplantácii obličky nie je kontraindikované. Viac ako 95% tehotných dospeje k úspešnému pôrodu. Európske a Americké pozorovania ukázali, že ak je pred graviditou sérový kreatinín menej ako 133umol/l, dlhodobá funkcia štetu a prežívanie žien nie je ovplyvnené. Z hľadiska plodu je najrizikovejšia dysfunkcia štetu matky, jej imunosupresia a antihypertenzívna terapia. Povolená imunosupresia v gravidite sú kortikosteroidy, azathioprin, CyA/takrolimus. Kontraindikované sú MMF/MPA a sirolimus. Výsledky získané zo slovenských transplantčných centier o pôrodnosti, matkách a novorodencoch sa významne nelíšia od údajov z literatúry.

Literatúra

1. JANČOVÁ, E. - TESAŘ, V. Těhotenství a ledviny. In TESAŘ, V. et al. *Klinická nefrologie*. 1. vyd. Praha : Grada, 2006. ISBN 80-247-0503-6, s. 311-333.
2. RATHI, M. et al. Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: pathophysiology. In *Indian journal of endocrinology and metabolism*. ISSN 2230-8210, 2012, roč. 16, č. 2, s. 214-219.
3. BÜRGEROVÁ, M. et al. Těhotenství po transplantaci ledviny. In VIKLICKÝ, O. et al. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. 1. vyd. Praha : Grada, 2008. ISBN 978-247-2455-3, s. 340-349.
4. LESSAN-PEZESHKI, M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. In *Nephrology, dialysis, transplantation*. ISSN 0931-0509, 2002, roč. 17, č. 5, s. 703-707.
5. WYLD, M.L. et al. Pregnancy outcome for kidney transplant recipients. In *American journal of transplantation*. ISSN 1600-6135, 2013, roč. 13, č. 12, s. 3173-3182.
6. McKAY, D.B. et al. Pregnancy after kidney transplantation. In *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. ISSN 1555-9041, 2008, roč. 3, suppl. 2, s. S117-S125.
7. CONCEPCION, B.P. et al. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. In *Clinical transplantation*. ISSN 0902-0063, 2011, roč. 25, č. 6, s. 821-829.
8. AHMAD, M. Transplantation and pregnancy. In *emedicine.medscape*[online]. May 01, 2014 [cit. 2016-01-18]. Dostupné z: <<http://www.emedicine.medscape.com/article /429932/overview>>.
9. KASISKE, B.L. et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. In *Kidney international*. ISSN 0085-2538, 2010, roč. 77, č. 4, s. 299-311.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Eva Lacková, PhD.
Transplantačné centrum,
FNsP F.D.Roosevelta,
Banská Bystrica,
elackova@nspbb.sk

DIABETES MELLITUS PO TRANSPLANTÁCII PEČENE V TRANSPLANTAČNOM CENTRE BANSKÁ BYSTRICA

Mesárošová Z¹, Dedinská P, Skladaný L¹

¹II. Interná klinika SZU, FNŠP FDR, Banská Bystrica

²Chirurgická klinika a Transplantačné centrum, UN Martin

ABSTRAKT

Potransplantačný diabetes mellitus (PTDM) patrí medzi závažné a najčastejšie metabolické komplikácie po transplantácii solidných orgánov. Incidencia PTDM 12 mesiacov po transplantácii pečene je 2,5-25 %. Cieľom práce bolo zistiť rizikové faktory pre PTDM v našej sledovanej skupine. Materiál a metódy: Ide o retrospektívnu analýzu so 6 mesačným sledovaním pacientov po transplantácii pečene bez diabetes mellitus 1. alebo 2. typu v čase transplantácie. Do analýzy boli zaradení len pacienti, ktorí mali v štandardnom imunosupresívnom protokole takrolimus. Výsledky: V skupine 102 pacientov bola incidencia PTDM 18,6%. Identifikovali sme nasledovné nezávislé rizikové faktory pre PTDM: alkoholová choroba pečene [HR 1,8261 (1,2246-2,723), P = 0,0031] a priemernú hladinu takrolimu TAC ≥ 10 ng/ml [2,5482 (1,1592-5,6019), P = 0,0199]. Záver: PTDM zvyšuje riziko rejekcie, infekcie, kardiovaskulárnych ochorení a znižuje celkové prežívanie pacientov. Prevencia vzniku a skorá diagnostika by znamenala zlepšenie kvality života.

Kľúčové slová: potransplantačný diabetes mellitus, transplantácia pečene, alkoholová cirhóza pečene, imunosupresia

ABSTRACT

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is serious and one of the most frequent metabolic complication after the transplantation of solid organs. PTDM incidence 12 months after the transplantation is 2,5- 25%. Material and methods: It is a retrospective analysis with 6-months follow up of patients after liver transplantation without diabetes mellitus 1 or 2 at time of transplantation. Only patients with tacrolimus as a standard immunosuppression protocol were included in the analysis. The aim of the study was to find out risk factors for PTDM. Results: The PTDM incidence in the group of 102 patients was 18.6 %. We identified following independent risk factors for PTDM: alcohol-related liver disease [HR 1.8261 (1.2246-2.723), P = 0.0031] and average level of tacrolimus TAC ≥ 10 ng/ml [2.5482 (1.1592-5.6019), P = 0.0199]. PTDM was diagnosed in average 2,5 months after the liver transplantation. Conclusion: PTDM is associated with increased rates of rejection, infection, cardiovascular disease, and with decreased survival. Prevention and early diagnosis will improve the quality of patients' life.

Key words: post-transplant diabetes mellitus, liver transplantation, alcohol liver disease, immunosuppression

Úvod

Transplantácia pečene (LTx) je štandardná liečebná metóda, ktorá je indikovaná u pacientov so závažným, k zlyhaniu vedúcim ochorením pečene (najčastejšou príčinou je cirhóza pečene), s hepatocelulárnym karcinómom a s akútnym zlyhaním pečene. Za posledných 25 rokov došlo k významnému zlepšeniu prežívania pacientov, a to na 96% v 1. roku a 71% v 10. roku po LTx (1). S narastajúcou dobou prežívania pečenoých príjemcov sa medicínsky záujem upriamil na výskyt dlhodobých komplikácií a kvalitu života pacientov po transplantácii. K najčastejším príčinám neskorších úmrtí

patrí zlyhanie štep, kardiovaskulárne ochorenia a renálne zlyhanie (2,3). Na mortalite sa vysokou mierou podieľajú jednotlivé komponenty metabolického syndrómu. PTDM je najzávažnejšou metabolickou komplikáciou po LTx. Ochorenie sa spája s akútnou rejekciou, infekciami, kardiovaskulárnymi ochoreniami a znižuje celkové prežívanie pacientov. Incidencia PTDM je veľmi variabilná. 12 mesiacov po LTx sa pohybuje od 2,5 do 25%. Dlhé roky neexistovala jednotná definícia PTDM a diagnóza bola stanovená na základe potreby inzulínoterapie, perorálnych antidiabetík, či výšky hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA1C) (4). V súčasnosti už platia jednotné diagnostické kritéria pre PTDM stanovené Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) a Americkou diabetologickou asociáciou (ADA) (5). Tabuľka 1. Zlatým štandardom pre diagnostiku PTDM je orálny glukózový tolerančný test (oGTT), ktorý sa javí byť najcitlivejším diagnostickým vyšetrením (6). Rizikové faktory pre PTDM môžeme štandardne rozdeliť na ovplyvniteľné a neovplyvniteľné (4). Tabuľka 2 V rámci pacientov po transplantácii pečene je najlepšie zdokumentovaným rizikovým faktorom hepatitída C (HCV). V súčasnosti akceptovaným mechanizmom vzniku HCV asociovaného PTDM je vírusom indukovaná periférna a hepatálna inzulínová rezistencia a priamy cytopatický efekt na hepatocyty a B-bunky pankreasu. Riziko vzniku PTDM stúpa s replikáciou vírusu hepatitídy C (7). Jedným z najsilnejších nemodifikovateľných rizikových faktorov je vek príjemcu. Najvyššie riziko vzniku PTDM majú príjemcovia starší ako 60 rokov. Pozitívna rodinná anamnéza pre diabetes mellitus (DM) hrá tiež veľmi dôležitú úlohu v rozvoji PTDM ako potvrdili viaceré štúdie (8). Liečebné stratégie sa odvíjajú najmä podľa obdobia, kedy bol PTDM diagnostikovaný. Včasný preventívny zásah exogénnym inzulínom v prípade hyperglykémie v tesnom potransplantačnom období môže znížiť riziko vzniku PTDM. Inzulín v tomto prípade pôsobí ako protektívny faktor pre B-bunky pankreasu (9). PTDM, ktorý bol diagnostikovaný v neskoršom potransplantačnom období (3 mesiac a viac) je možné liečiť perorálnymi antidiabetikami (metformin) a/alebo inzulínom. Najdôležitejšia je však zmena životného štýlu, redukcia hmotnosti, zanechanie fajčenia a fyzická aktivita (10).

TAB 1 DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIA DIABETES MELLITUS (5)

Diagnostické kritéria diabetes mellitus:
symptómy diabetes mellitus: polyúria, polydipsia, nevysvetliteľný úbytok hmotnosti alebo glykémia nalačno ≥ 7 mmol/l alebo glykémia v 2. hod. oGTT (orálny glukózový tolerančný test) $\geq 11,1$ mmol/l

TAB 2 MODIFIKOVATEĽNÉ A NEMODIFIKOVATEĽNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY (4)

Ovplyvniteľné faktory: kortikosteroidy, inhibítory kaliceurínu (CNI), obezita, dislipoproteinémia, artériová hypertenzia, hypomagneziémia, prediabetes pre LTx, hyperglykémia v skorom potransplantačnom období, HCV, CMV
Neovplyvniteľné faktory: vek, populácia, rodinná anamnéza, mužské pohlavie, HLA A30, B27, B42, polycystické obličky, steatóza pečene

Materiál a metódy:

Cieľom našej analýzy bolo identifikovať tak ovplyvniteľné ako aj neovplyvniteľné rizikové faktory pre PTDM u pacientov po transplantácii pečene v našom regióne.

Ide o unicentrickú a retrospektívnu analýzu, čo sú limitujúce faktory tejto štúdie. Pacientov po primárnej transplantácii pečene so vstupne vylúčeným DM 1.a 2. typu sme sledovali v našom Transplantačnom centre Banská Bystrica 6 mesiacov. Zistili sme nasledované parametre v čase transplantácie: vek, pohlavie, body mass index (BMI), rodinnú anamnézu pre DM 2. typu (rodičia), použitie indukcie (basiliximab), základnú diagnózu zlyhania pečene, model for end stage liver disease (MELD), prítomnosť artériovej hypertenzie, hodnotu triacylglycerolov, cholesterolu a HDL cholesterolu. Následne sme 6 mesiacov od transplantácie zistili BMI, prítomnosť artériovej hypertenzie, opäť hodnotu triacylglycerolov, cholesterolu a HDL cholesterolu, magnezémiu a prítomnosť cytomegalovírusovej (CMV) infekcie. Ďalej sme zaznamenali priemernú hladinu takrolimu (TAC),

kumulatívnu dávku metylprednisolonu a priemernú dávku prednisonu/deň. U pacientov, ktorí vyvinuli PTDM sme zistili čas diagnostiky a liečbu PTDM. Do analýzy boli zaradení len pacienti, ktorí mali v štandardnom imunosupresívnom protokole TAC. Pacienti, ktorí boli liečení cyklosporínom A (CyA) alebo mTOR inhibítorom, sme zo štúdie vyradili. Pri štatistickom spracovaní bol použitý certifikovaný program MedCALC verzia 13. 1. 2.. Použité boli metodiky Studentov t-test, Chí-kvadrát test, korelačný koeficient, cox proportional hazard model. Za štatisticky významnú je považovaná hodnota $P < 0,05$.

Výsledky

Celý súbor tvorilo 111 pacientov, priemerný vek súboru bol $49,7 \text{ rokov} \pm 10,7$ (22-67). Základné charakteristiky súboru sú zobrazené v tabuľke 3. Do sledovania sme nezaradili pacientov, ktorí mali vstupne v imunosupresívnom režime CyA, čím sme vytvorili skupinu 102 pacientov, ktorých výsledky sme ďalej spracovali a štatisticky zhodnotili. V sledovanom období vyvinulo 19 pacientov (18,6%) PTDM, 83 pacientov (81,4 %) tvorilo kontrolnú skupinu. Vstupné charakteristiky sú uvedené v tabuľke 4. Zistili sme, že pacienti v PTDM skupine mali signifikantne častejšie prítomnú alkoholovú chorobu pečene ako základnú diagnózu zlyhania pečene.

Ďalej sme zistili, že 6 mesiacov po transplantácii pečene mali pacienti v PTDM skupine signifikantne vyššiu kumulatívnu dávku metylprednisolonu a signifikantne vyššiu priemernú hladinu TAC (tabuľka 5).

Použitím multivariantnej analýzy sme identifikovali nasledovné nezávislé rizikové faktory pre PTDM: alkoholová cirhóza pečene ako základná diagnóza zlyhania pečene a priemerná hladina takrolimu $\geq 10 \text{ ng/ml}$ (tabuľka 6).

TAB 3 VSTUPNÉ CHARAKTERISTIKY SÚBORU

Priemerný vek (roky)	$49,7 \pm 10,7$
pohlavie – muži (%)	54,1
BMI (kg/m^2)	$25,5 \pm 4,8$
pozitívna RA pre DM2 (%)	54,1
imunosupresia – TAC (%)	98,2
imunosupresia – CyA (%)	1,8
indukcia basiliximab (%)	1,8
MELD score	18 ± 5
artériová hypertenzia (%)	27
triacylglyceroly (mmol/l)	$1,1 \pm 0,6$
cholesterol (mmol/l)	$3,4 \pm 1,2$
HDL cholesterol (mmol/l)	$0,9 \pm 0,4$
základná diagnóza – vírusová hepatitída C (%)	8
základná diagnóza – alkoholová cirhóza pečene (%)	42
základná diagnóza – primárna sklerotizujúca cholangitída (%)	10
základná diagnóza – primárna biliárna cirhóza (%)	7
základná diagnóza – nealkoholová tuková choroba pečene (%)	7
základná diagnóza – hepatocelulárny karcinóm (%)	8
základná diagnóza – autoimunitná cirhóza pečene (%)	9
základná diagnóza – vírusová hepatitída B (%)	3
základná diagnóza – iné (%)*	6

*základná diagnóza – iné zahŕňa: m. Byler; amyloidóza; polycystická choroba pečene; glykogenóza; karcinoid; kryptogénna cirhóza pečene

TAB 4 CHARAKTERISTIKY SÚBORU – VSTUPNÉ ÚDAJE

	kontrolná skupina n = 83	PTDM n = 19	P hodnota
vek v čase transplantácie (roky)	49,2 ± 11,3	51,1 ± 8,8	0,4944
pohlavie – muži (%)	49,4	73,7	0,0565
BMI (kg/m ²)	25,6 ± 5,1	25,2 ± 3,7	0,7478
pozitívna RA pre DM2 (%)	54,2	57,9	0,7711
indukcia basiliximab (%)	2,4	0	0,4974
MELD score	18 ± 6	17 ± 4	0,4913
artériová hypertenzia (%)	27,7	15,8	0,2853
triacylglyceroly (mmol/l)	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,5	0,1806
cholesterol (mmol/l)	3,4 ± 1,3	3,1 ± 1	0,3481
HDL cholesterol (mmol/l)	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,4	1,0000
vírusová hepatitída C (%)	8,2	9,1	0,8988
alkoholová cirhóza pečene (%)	35,7	68,2	0,0099
primárna sklerotizujúca cholangitída (%)	12,2	0	0,1104
primárna biliárna cirhóza (%)	7,1	0	0,2338
nealkoholová tuková choroba pečene (%)	6,1	9,1	0,6378
hepatocelulárny karcinóm (%)	9,2	4,5	0,5056
autoimunitná cirhóza pečene (%)	10,2	4,5	0,4389
vírusová hepatitída B (%)	4,1	0	0,3717
iné (%)*	7,1	4,5	0,6823

*základná diagnóza – iné zahŕňa: m. Byler; amyloidóza; polycystická choroba pečene; glykogenóza; karcinoid; kryptogénna cirhóza pečene

TAB 5 CHARAKTERISTIKY SÚBORU – 6 MESIACOV OD TRANSPLANTÁCIE

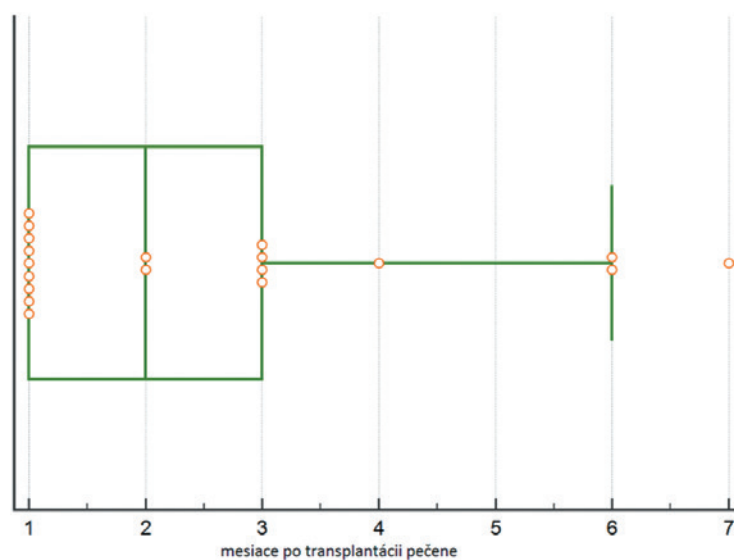
	kontrolná skupina n = 83	PTDM n = 19	P hodnota
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 4,5	26,8 ± 4,2	0,2532
imunosupresia – TAC (%)	91,6	100	0,1928
metylprednisolon kumulatívne (g)	0,9 ± 0,7	1,4 ± 1,1	0,0141
priemerná dávka prednisonu (mg/deň)	7,8 ± 4,6	7,1 ± 4,8	0,5648
priemerná hladina TAC (ng/ml)	8 ± 2,8	9,4 ± 1,8	0,0402
artériová hypertenzia (%)	50,6	52,6	0,8756
triacylglyceroly (mmol/l)	1,5 ± 0,9	1,8 ± 1,4	0,2449
cholesterol (mmol/l)	4,7 ± 1,1	4,5 ± 1,6	0,5156
HDL cholesterol (mmol/l)	1,2 ± 0,4	1,2 ± 1	0,9895
magnezémia (mmol/l)	0,7 ± 1,3	0,7 ± 0,2	0,8788
CMV infekcia (%)	12	5,3	0,3974

TAB 6 MULTIVARIANTNÁ ANALÝZA

	Hazard ratio	95% CI	P hodnota
vek v čase transplantácie ≤ 49 rokov	0,7709	0,3788-1,5688	0,4729
vek v čase transplantácie 50-59 rokov	1,5501	0,9649-2,4901	0,0699
vek v čase transplantácie ≥ 60 rokov	0,4854	0,1299-1,9163	0,3022
BMI v čase transplantácie ≤ 20 kg/m ²	1,0921	0,2518-4,7363	0,9063
BMI v čase transplantácie 20-24,9 kg/m ²	0,7943	0,3894-1,6202	0,5265
BMI v čase transplantácie 25-29,9 kg/m ²	1,0544	0,5462-2,0358	0,8745
BMI v čase transplantácie ≥ 30 kg/m ²	1,3441	0,4926-3,6673	0,5636
alkoholová cirhóza pečene	1,8261	1,2246-2,723	0,0031
metylprednisolon kumulatívne ≤ 0,5 g	1,0921	0,5636-2,1161	0,7940
metylprednisolon kumulatívne 0,5-1,0 g	0,3449	0,1189-0,9999	0,0500
metylprednisolon kumulatívne 1,0-1,5 g	4,3684	0,9547-19,9798	0,0574
metylprednisolon kumulatívne ≥ 1,5 g	0,1992	0,02087-1,4144	0,1067
priemerná hladina TAC ≤ 5 ng/ml	0,2800	0,01667-4,7019	0,3764
priemerná hladina TAC 5-10 ng/ml	0,8191	0,5698-1,1774	0,2811
priemerná hladina TAC ≥ 10 ng/ml	2,5482	1,1592-5,6019	0,0199
BMI 6M od transplantácie ≤ 20 kg/m ²	0,6241	0,08154-4,7763	0,6498
BMI 6M od transplantácie 20-24,9 kg/m ²	0,5461	0,2193-1,3593	0,1936
BMI 6M od transplantácie 25-29,9 kg/m ²	1,2286	0,7115-2,1216	0,4601
BMI 6M od transplantácie ≥ 30 kg/m ²	<u>1,8202</u>	<u>0,7279-4,5514</u>	<u>0,2002</u>

Na záver sme zistili čas diagnostiky PTDM, ktorý bol diagnostikovaný priemerne 2,5 mesiaca ± 1,9 po transplantácii (graf 1).

GRAF 1 ČAS DIAGNOSTIKY PTDM



V rámci liečby PTDM dominoval inzulín v porovnaní s perorálnymi antidiabetikami (PAD), $P = 0.0166$.

DISKUSIA

PTDM sa vyvíja približne u 15% (10-35) pečeňových príjemcov. (3, 11, 12, 13, 14). Incidencia PTDM v našej analýze bola 18,6%, pričom PTDM bol diagnostikovaný pomocou platných ADA kritérií. Priemerný čas stanovenia diagnózy bol v našej skupine 2 mesiace, čo je porovnateľné s dostupnými štúdiami. (3, 11, 12, 13, 14).

Skutočnosť, že prítomnosť PTDM v našej kohorte nebola asociovaná s rodinnou anamnézou DM, s BMI v čase LTx a s lipidovým spektrom, si vysvetľujeme predovšetkým krátkym sledovaným intervalom, v ktorom kľúčovú úlohu zohráva práve imunosupresia – CNI. Faktory ako BMI, rodinná anamnéza prípadne ďalšie parametre metabolického syndrómu ovplyvňujú výskyt PTDM v neskoršom potransplantačnom období (15).

Imunosupresívny režim TAC bol identifikovaný ako nezávislý rizikový faktor v mnohých klinických štúdiách. V rovnaní s CyA narastá riziko až päťnásobne (5, 16).

V našej analýze sme identifikovali, že priemerná hladina takrolimu viac ako 10 ng/ml v prvých 6 mesiacoch je nezávislý rizikový faktor pre rozvoj PTDM. To, že takrolimus má diabetogénny efekt bolo potvrdené viacerými randomizovanými štúdiami (17).

Alkoholová choroba pečene patrí k najčastejším indikáciám k LTx v – Severnej Amerike a Európe nevynímajúc Slovensko. V našej analýze sme potvrdili, že ALD ako základné ochorenie u pacientov po transplantácii pečene je nezávislým rizikovým faktorom pre PTDM. V meta-analýze autorov *Da-Wei et al.* nepotvrdili signifikantnú asociáciu medzi ALD a PTDM (18). Úloha alkoholu v rozvoji PTDM po transplantácii pečene je nejasná. Je známe, že alkohol ovplyvňuje metabolizmus glukózy mnohými spôsobmi a poškodzuje B-bunky pankreasu (19); či zohral úlohu aj u našich pacientov je neisté, no nedá sa vylúčiť – pretože podľa našej analýzy sme relaps pitia po LTx pre ALD zistili u 26%, z toho 50% bolo vyhodnotených ako „škodlivé pitie“.

ZÁVER:

Vzhľadom na negatívny dopad ochorenia na potransplantačný priebeh by prevencia vzniku PTDM znamenala redukcii nákladov na liečbu a zlepšenie kvality a pravdepodobne aj predĺženie života pečeňového recipienta.

Literatúra

1. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 433-485
2. Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transplant* 2009; 15(Suppl 2): S79–82.
3. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant; results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10(6):1420-1427.
4. Maskey R. New-Onset Diabetes after Transplant (NODAT). *J Diabetes Res Ther* 2015; 1 (1): 345-349
5. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Proceedings of an international expert panel meeting. Transplantation* 2003; 75(Suppl10): S3–S24.
6. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *ClinTransplant* 2005; 19(3): 291-298.
7. Pham PT, Pham PM, Pham SV, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an over view. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4(4): 175–186.
8. Martinez-Castelao A, Hernandez MD, Pascual J, et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3813-3816.
9. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2013, 28, s. 550-566.
10. Sharif A, Cheking M, De Vries APJ, et al. *Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions. American Journal of Transplantation*. 2014,14(9), s. 1992–2000.
11. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-595.

12. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: A case-control study. *Hepatology* 2001; 34:889-895.
13. Moon J, Barbeito R, Faradji R, Gaynor J, Tzakis A. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation*. 2006; 82(12):1625–1628.
14. Moore R, Ravindran V, Baboolal K. The burden of new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin Transplant*. 2006; 20(6):755–761.
15. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence? *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(28): 3627-3634.
16. Levy G, Villamil F, Samuel D, , et al. Results of LIS2T, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77(11): 1632-1638.
17. Grazi GL, Levy G, Wu Y, Marotta P, Boillot O, San Juan F, et al. NODM After Liver Transplantation. 12-month follow-up data from a randomized, multicentre, prospective study of cyclosporine C2 monitoring versus tacrolimus in liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:268.
18. Da-Wei L, Tian-Fei L, Xiang-Wei H, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(20): 6329–6340.
19. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(4): 263-267.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.
FNsP FDR Námestie L. Svobodu 1
Banská Bystrica,
lubomir.skladany@gmail.com

RECIDIVUJÚCE UROINFEKCIE U PACIENTOV PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY S POLYCYSTICKÝM OCHORENÍM OBLIČIEK

Marcel Čellár

Nefrologicko - transplantáčné oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou, F.D.Roosevelta ,
Banská Bystrica

ABSTRAKT

Transplantácia obličky je dnes rutinnou metódou, ktorá sa používa v liečbe terminálneho zlyhania obličiek. Pacienti s polycystickým ochorením obličiek predstavujú okolo 8-10% pacientov zaradených na čakaciu listinu, čo je štvrtá najčastejšia príčina. Po úspešnej transplantácii obličky sa aj u pôvodne asymptomatických pacientov môžu vyskytnúť recidivujúce uroinfekcie, ktoré majú súvis s polycystickými obličkami. Tieto uroinfekcie spravidla majú komplikovanejší priebeh a vyžadujú viac nákladných antibiotík.

U tejto skupiny pacientov nie sú jasné odporúčania v zmysle nefrektómie ako predtransplantačnej prípravy v súvislosti s výskytom uroinfekcií po transplantácii a z hľadiska dosiahnutia čo najlepšieho prežívania štepu a pacienta.

Bolo by vhodné vyvodiť určité odporúčania, ktoré by pomohli zlepšiť potransplantačné obdobie týchto pacientov a definovať bezproblémových pacientov s diagnózou ADPKD (Autosomal dominant polycystic kidney disease) s hľadiska recidivujúcich uroinfekcií v dialyzačnom období, ktorí by po transplantácii mohli mať vyššie riziko recidivujúcich uroinfekcií a tým aj znížený benefit, ktorý by mal s transplantácie obličky vyplývať.

Kľúčové slová: transplantácia, obličky, nefrektómia, recidivujúca uroinfekcia, polycystické obličky, ADPKD.

ABSTRACT

Kidney transplantation is now a routine method used to treat terminal renal failure. Patients with polycystic kidney disease account for about 8-10% of the waiting list, the fourth most common cause. After successful kidney transplantation, recurrent uroinfections associated with polycystic kidneys may also occur in initially asymptomatic patients. These uroinfections generally have a more complicated course and require more expensive antibiotics.

There are no clear recommendations in this group of patients for nephrectomy as pre-transplantation in connection with the occurrence of post-transplant uro - infections and for the best graft and patient survival.

Some recommendations should be drawn to help improve the post-transplant period of these patients and to define problem-free patients diagnosed with ADPKD (Autosomal dominant polycystic kidney disease) with respect to relapsing uroinfections in the dialysis period, who may have a higher risk of relapsing uroinfections after transplantation and thus a reduced benefit with kidney transplantation result.

Key words: transplantation, kidney, nephrectomy, recurrent uroinfection, polycystic kidney, ADPKD.

Úvod

Transplantácia obličky predstavuje metódu voľby liečby pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek, ktorá je spojená s dlhším prežitím pacientov a ponúka lepšiu kvalitu života v porovnaní s dialyzačnými metódami.

Prvé úspešné transplantácie obličiek u človeka boli vykonané už na začiatku päťdesiatych rokov minulého storočia.

Na Slovensku sa ročne uskutoční približne 150 transplantácií obličiek. Je to málo v porovnaní s vyspelým svetom, potrebovali by sme aktivitu zvýšiť približne o 30 – 50 %.

V dnešnej dobe narastá počet pacientov s ochoreniami obličiek. Ich etiológia je rôzna. Štvrtou najpočetnejšou skupinou pacientov s obličkovým ochorením sú pacienti s autozomálne dominantným polycystickým ochorením obličiek (ADPKD), okolo 8-10%.

Všetci pacienti s terminálnym zlyhaním obličiek, pokiaľ nemajú absolútnu kontraindikáciu, sú indikovaní k obličkovej transplantácii (10).

Pacienti s terminálnym zlyhaním obličiek majú väčšinou ďalšie komplikujúce ochorenia, ktoré môžu v prípade transplantácie obličky a imunosupresívnej liečby spôsobiť život ohrozujúce komplikácie. Preto je nutné pacienta pred zaradením do čakacej listiny dôsledne vyšetriť a pripraviť. Cieľom týchto vyšetrení a prípravy je minimalizovať riziko závažných potransplantačných komplikácií, nakoľko tieto môžu významne ovplyvniť dobre fungujúci štep a potransplantačný život pacienta.

Jednou z diskutovaných otázok vrámci prípravy na transplantáciu je aj nefrektómia, zvlášť v skupine pacientov s ADPKD. Dôvodom sú hlavne infekcie alebo priestorové dôvody. Je však treba zvažovať riziká a prínosy nefrektómie pri polycystických obličkách. Nie je jasné, či je výhodnejšie vykonať nefrektómiu preemptívne, alebo sa má tento výkon realizovať až po transplantácii (5, 21).

Autozomálne dominantná polycystická choroba obličiek / ADPKD /

ADPKD je multisystémové ochorenie charakterizované početnými bilaterálnymi obličkovými cystami, asociované s cystami ďalších orgánov ako je pečeň, pankreas, pľúca, slezina, štítna žľaza a arachnoidea (3, 5, 7). Je to geneticky podmienené ochorenie spôsobené mutáciou v dvoch génoch. Touto chorobou je postihnutých 12,5 milióna ľudí na celom svete (9).

Chorobu charakterizuje postupný rozvoj morfológických a funkčných abnormalít, ktoré sú v detskom veku a období dospievania zvyčajne bezpríznakové. USG (ultrasonography) zmeny na obličkách sú však už dokázateľné. Ochorenie sa typicky manifestuje medzi 30 až 50 rokom života. Postihnutie obličiek je väčšinou asymetrické, ale vždy bilaterálne. Cysty sú v 30 roku u 60 až 70% nosičov mutácie, v 50 roku v 95% a v 55 roku u 99% z nich (5).

Terminálne renálne zlyhanie vzniká u 20% pacientov do veku 50 rokov, u 40% pacientov do veku 60 rokov a v 70% do veku 70 rokov.

Výskyt ADPKD sa udáva v rôznych populáciách okolo 1:200 až 1:1000 živo narodených detí (4, 5, 7, 10, 19).

Ročná incidencia ročného terminálneho zlyhania obličiek spôsobená ADPKD je 6.9 /milión obyvateľov v USA (United States of America), 6.0/milión obyvateľov v Európe a 4.0/milión obyvateľov v Japonsku (6). Častejšie sú postihnutí muži ako ženy, a to v pomere 1:2 až 1:3 (7). Ochorenie je spôsobené mutáciou génov, ktoré kódujú proteíny *polycystín 1* a *polycystín 2* (5, 7, 16). Mutáciu génu PKD1 (Polycystic kidney disease) je zodpovedná za viac ako 80% prípadov ADPKD. Mutácia génu PKD2 je zodpovedná za 10 až 20% prípadov ADPKD.

Asi tretina nositeľov mutácie zostáva po celý život asymptomatická a ďalšie dve tretiny postihnutých majú početné rôzne klinické príznaky, ktoré sa prejavujú v rôznom čase a v rôznej závažnosti.

Ochorenie sa prejavuje renálnymi a extrarenálnymi príznakmi.

Medzi renálne prejavy patrí rast obličiek, bolesť, hematuria a krvácanie do cyst, nefrolitiáza, hypertenzia, chronické ochorenie obličiek.

Medzi extrarenálne prejavy patria polycystické ochorenie pečene, intrakraniálne aneuryzmy, iné vaskulárne abnormality, chlopňové ochorenia srdca, cysty pankreasu a divertikulóza hrubého čreva.

Veľmi častou komplikáciou ADPKD sú uroinfekcie. Klinicky bývajú vyjadrené vo forme cystitídy, lokalizovanej infekcie v cystách, akútnej pyelonefritíde, urosepsy a perinefrického abscesu. Častejšie sú postihnuté ženy ako muži. Infekcia býva najčastejšie spôsobená *Escherichia coli*, *Klebsiella species* a ďalšími enterobaktériami. Recidivujúce uroinfekcie spôsobujú progresiu základného ochorenia.

Diagnostika ADPKD vychádza z pozitívnej rodinnej anamnézy, fyzikálneho, biochemického, röntgenového a USG vyšetrenia. Eventuálne môžeme doplniť CT (computer tomography), NMR (nuclear magnetic resonance) alebo genetické vyšetrenie.

Je vytvorená jednoduchá schéma na USG diagnostiku ADPKD u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou (5).

- 2 cysty unilaterálne alebo bilaterálne vo veku 15 až 29 rokov;
- 2 cysty v každej obličke vo veku 30 až 59 rokov;
- 4 cysty v každej obličke vo veku na 60 rokov.

Liečba ADPKD je komplexná, avšak jednoznačne špecifická liečba, ktorá by zastavila progresiu ochorenia neexistuje. V špecifickej liečbe sa používajú antagonisti vazopresínu – tolvaptan a inhibítory mTOR (*mammalian target of rapamycin*)– sirolimus.

Konzervatívna terapia je zhodná s terapiou väčšiny obličkových ochorení.

Liečba hypertenzie je jedným z najdôležitejších terapeutických opatrení. Najvhodnejšie na liečbu hypertenzie sú ACE (angiotensin converting enzyme) inhibítory a sartany. Čo sa týka výšky hodnot krvného tlaku je odporúčané dodržiavať všeobecné odporúčania klinickej praxe KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 pre manažment TK (tlak krvi) v CKD (chronic kidney disease), čo naznačuje cieľ TK $\leq 140 / 90$ mmHg (9). Účinnosť blokády systému RAAS (renin angotensin aldosteron system) pri liečbe progresie ADPKD bola potvrdená v štúdií HALT PKD (20).

Kontroverzné sú úvahy ohľadom výhodnosti *väčšieho príjmu tekutín*, ktorý by mal byť výhodnejší z hľadiska progresie renálneho zlyhania (7). Väčší príjem vody môže ovplyvniť progresiu ADPKD ovplyvnením ADH (antiduretický hormón), čo má za následok zmiernenie rastu cýst a proliferácie cystických buniek. Preto sa odporúča príjem vody na deň okolo 2,5 až 4 litre a títo pacienti sa majú vyhnúť chronickému nedostatku vody.

Ďalej sa zameriavame na liečbu špecifických komplikácií ako nefrolitiáza, krvácanie do cýst, bolesť, uroinfekcie, riešenie intrakraniálnych aneuryziem a polycystického ochorenia pečene.

Liečba chronického ochorenia obličiek u pacientov s ADPKD sa riadi všeobecnými zásadami liečby u pacientov s CKD. Za najlepšiu prevenciu progresie renálneho zlyhania sa považuje agresívna liečba artériovej hypertenzie, podávanie nízkobielkovinovej diéty a podávanie hypolipidemík (5).

Pacienti s ADPKD vstupujú do dialyzačného programu v lepšej zdravotnej kondícii ako ostatní pacienti. Dôvodom tohto stavu je menej vyjadrená anémia pri vyššej produkcii erytropoetínu a nižšia komorbidita. Taktiež lepšie profitujú z dialýzy ako ostatní pacienti (7).

Komplikácie po transplantácii obličky

Komplikácie po transplantácii obličky môžeme rozdeliť podľa viacerých hľadísk:

- imunologické a neimunologické komplikácie;
- chirurgické a nechirurgické (internistické) komplikácie;
- včasné a neskoré komplikácie;
- infekčné a neinfekčné komplikácie.

Infekčné komplikácie po transplantácii sú najčastejšími komplikáciami. V súvislosti s užívaním imunosupresie sú pacienti po transplantácii obličky vystavení zvýšenému riziku infekčných komplikácií. V minulosti bol výskyt infekcií výrazne vyšší a v prvom roku po transplantácii umrelo na závažnú infekciu až 50% pacientov (21). V súčasnosti sa počet infekcií znižuje a úmrtnosť je nižšia ako 5% (21).

Aj napriek tomu sú však infekčné komplikácie najčastejšou príčinou morbiditu po transplantácii obličky.

Uroinfekcie predstavujú najčastejšie infekcie po transplantácii obličky (12, 18, 21). V neskoršom období sú spojené so zvýšeným rizikom úmrtia (21). Ich výskyt súvisí s prítomnosťou močového katétra, traumou pri operačnom výkone a imunosupresiou. Vo včasnom období tiež úzko súvisia s technickými problémami pri ureteroneocystoanastomóze. Prejavujú sa vo forme cystitídy, pyelonefritídy a urosepsy. Ich liečba býva problematická a výrazne finančne nákladná. V posledných rokoch sa vzhľadom na zavedenie antibiotickej profylaxie výrazne znížil ich výskyt. Najčastejším pôvodcom uroinfekcií je *Escherichia coli* (1).

Výskyt recidivujúcich uroinfekcií u celkovej populácie pacientov po transplantácii obličky sa v literatúre udáva okolo 14% (13, 15, 17).

Špecifiká transplantácie u pacientov s ADPKD

Transplantácia u pacientov s ADPKD je metódou voľby u týchto pacientov a je spojená s dlhším prežitím pacientov v porovnaní s dialyzačnými metódami. Podľa zdrojov z literatúry nie je rozdiel medzi prežívaním štepu u pacientov s ADPKD v porovnaní s ostatnou populáciou transplantovaných pacientov (7). Podľa literatúry nie je vyšší výskyt komplikácií ako u ostatnej populácie a výskyt infekcií polycystických obličiek po transplantácii tiež nie je vyšší (2, 7, 8, 11, 14, 22). Výskyt karcinómu vlastných obličiek po transplantácii nie je vyšší (7).

Stále prebiehajú diskusie ohľadne nefrektómie polycystických obličiek pred transplantáciou. Potreba nefrektómie sa zdôvodňuje nutnosťou vytvoriť dostatočný priestor pre štep, odstrániť existujúce alebo potenciálne ložisko infekcie vzhľadom na nevyhnutné užívanie imunosupresív, odstrániť zdroj opakovanej hematurie a ovplyvniť hypertenziu. Jednoznačnými indikáciami na nefrektómiu pred transplantáciou sú:

- neovplyvniteľné bolesti;
- recidivujúce uroinfekcie, zvlášť rezistentné na antibiotickú terapiu;
- perzistujúca bakteriúria (len podľa niektorých autorov);
- časté krvácanie a ruptúry cýst;
- nádor obličky;
- urolitiáza;
- extrémne zväčšenie obličiek s nutnosťou vytvorenia priestoru na transplantáciu.

Proti predtransplantačnej nefrektómii však existuje celá séria dôvodov. Väčšina pacientov má aj v terminálnom štádiu dostatočnú diurézu, ktorá im umožňuje vyšší príjem tekutín, majú menej vyjadrenú anémiu a poruchu kalciovo-fosfatového metabolizmu a takisto je nezanedbateľné riziko vlastného chirurgického výkonu a pooperačným komplikácií.

Preto sa v poslednom čase väčšina odborníkov zhoduje v tom, že predtransplantačná nefrektómia nie je potrebná (2, 5, 7, 8, 11, 14, 22). Zistilo sa, že po úspešnej transplantácii zvyčajne vymizne bolesť, hematuria a často sa zmenší aj veľkosť obličiek (7). V roku 2014 prebiehala konferencia expertov so zameraním sa na kontroverznosť KDIGO o ADPKD, kde bol vyslovený záver, že obličky by sa nemali rutinne odstraňovať pred transplantáciou, pretože nefrektómia u pacientov s ADPKD je spojená s významnou morbiditou a mortalitou (20).

Naďalej prebiehajú diskusie ohľadom odporúčaní ako postupovať pri liečbe pacientov s ADPKD. Po ich porovnaní sa však dá konštatovať, že ich autori sú veľmi nejednoznační ohľadom niektorých odporúčaní.

Cieľ práce

Vzhľadom na pomerne častý výskyt recidivujúcich uroinfekcií a hospitalizácií u pacientov s ADPKD, ktorí postúpili transplantáciu obličky, sme sa rozhodli zhodnotiť tento súbor pacientov. Cieľom našej práce bolo vyvodiť určité odporúčenia, ktoré by pomohli zlepšiť potransplantačné obdobie u našich pacientov.

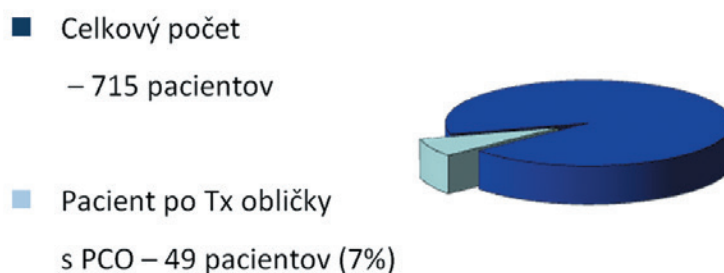
Ďalej sme sa snažili definovať bezproblémových pacientov s diagnózou ADPKD s hľadiska recidivujúcich uroinfekcií v dialyzačnom období, ktorí by po transplantácii mohli mať vyššie riziko recidivujúcich uroinfekcií a tým aj znížený benefit, ktorý by mal s transplantácie obličky vyplynúť.

U týchto pacientov totižto nie sú jasné odporúčania v zmysle nefrektómie ako predtransplantačnej prípravy v súvislosti s výskytom uroinfekcií po transplantácii a s hľadiska dosiahnutia čo najlepšieho prežívania štepu a pacienta.

Materiál a metódy

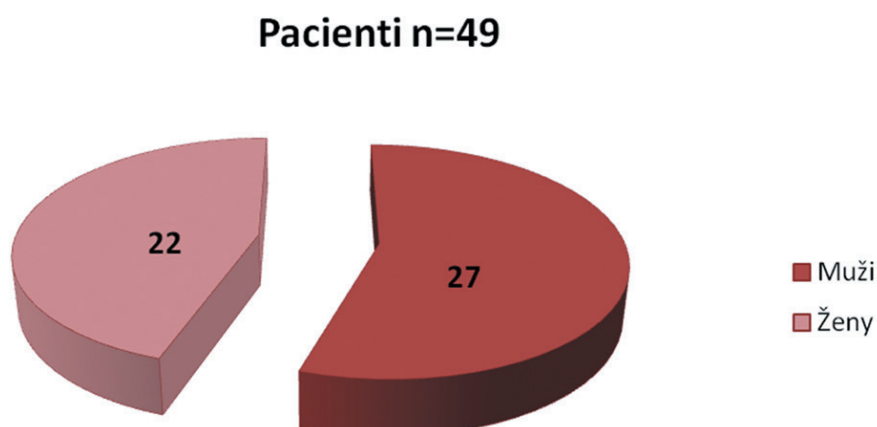
Súbor obsahuje pacientov transplantovaných v našom centre v období od 25.1.1991 do 31.12.2014. Celkovo sme za tú dobu transplantovali 715 pacientov a z toho bolo 49 pacientov s ADPKD, čo tvorilo 7%. Zhodnotili sme pacientov s ADPKD, po transplantácii obličiek z hľadiska recidivujúcich uroinfekcií a novej nefrektómie. Ako recidivujúcu uroinfekciu sme hodnotili - minimálne 3 epizódy infekcie horných a/alebo dolných močových ciest v priebehu posledných 12 mesiacov.

Zhodnotili sme výskyt recidivujúcich uroinfekcií pred a po transplantácii, počet nefrektómií pred a po transplantácii a príčiny týchto nefrektómií. Ďalej sme zhodnotili prežívanie štepov a pacientov, príčiny exitu u pacientov, príčiny zlyhania štepov a účinnosť nefrektómie. Snažili sme sa vyvodiť určité odporúčenia, ktoré by mohli pomôcť redukovať výskyt recidivujúcich uroinfekcií u týchto pacientov.



Z celkového počtu 49 pacientov bolo 27 mužov a 22 žien. Ich priemerný vek bol 48 rokov (min 30r. – max 67r.)

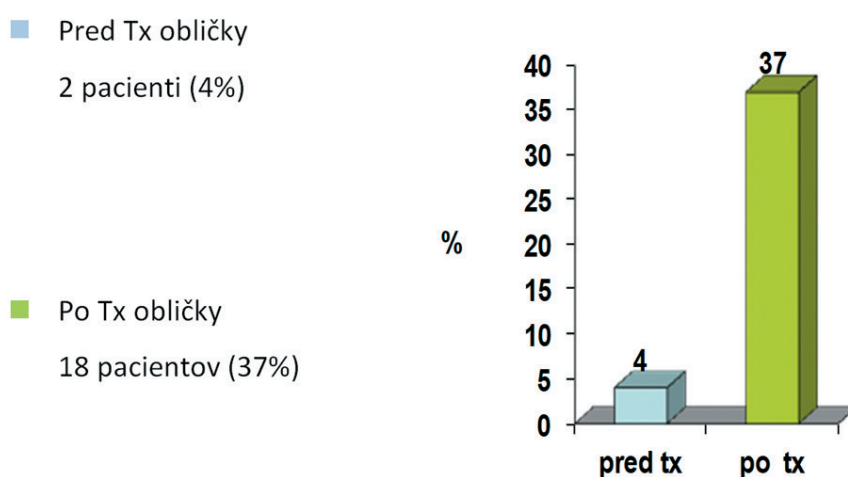
GRAF 2 ROZDELENIE PACIENTOV PODĽA POHLAVIA



Výsledky:

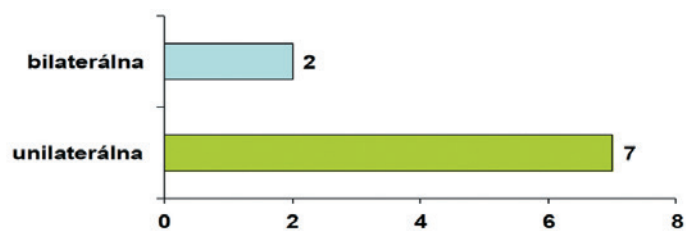
Výskyt recidivujúcich uroinfekcií u pacientov s ADPKD bol pred transplantáciou okolo 4%, po transplantácii došlo k výraznému vzostupu recidivujúcich uroinfekcií na 37%.

GRAF 3 VÝSKYT RECIDIVUJÚCICH UROINFEKCIÍ U PACIENTOV S PCO



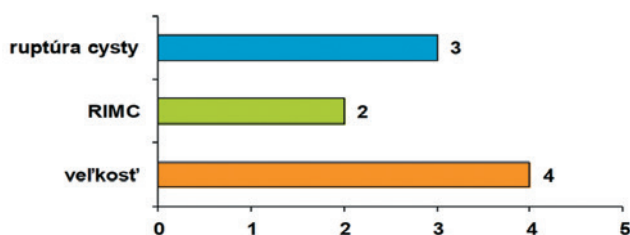
Nefrektómia obličky pred transplantáciou bola vykonaná u 9 pacientov. Z toho 2 pacienti podstúpili bilaterálnu nefrektómiu a 7 pacientov podstúpilo unilaterálnu nefrektómiu. Podľa informácií z dokumentácie neboli počas týchto operačných zákrokov výraznejšie komplikácie.

GRAF 4 NEFREKTÓMIA PRED TRANSPLANTÁCIOU OBLIČKY N=9



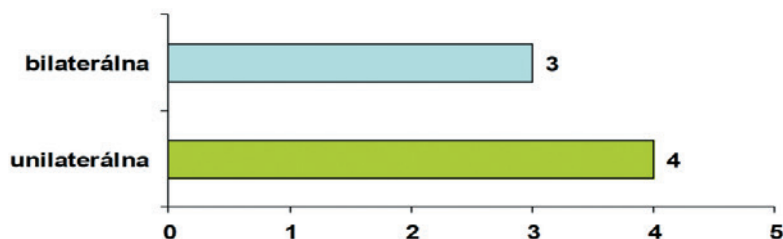
Dôvody na nefrektómiu pred zaradením na čakaciu listinu boli nasledovné. U 3 pacientov sa jednalo o opakované krvácania do cýst a ruptúry, ktoré ich ohrozovali opakovanou anemizáciou a krvácaním do retroperitonea. U 2 pacientov sa jednalo o recidivujúce infekcie močových ciest, ktoré si vyžadovali opakované hospitalizácie. U 4 pacientov bola dôvodom veľkosť obličiek a po zhodnotení urológom boli vybraté z priestorového hľadiska. *A práve tí 2 pacienti, ktorí podstúpili bilaterálnu nefrektómiu, boli pacienti s recidivujúcou uroinfekciou.*

GRAF 5 PRÍČINY NEFREKTÓMIE PRED TX OBLIČKY N=9



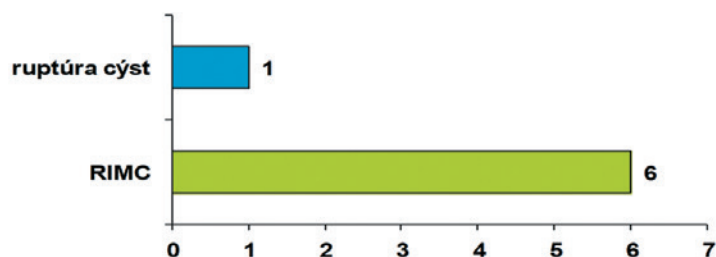
Po transplantácii obličky podstúpilo nefrektómiu celkovo 7 pacientov. 3 pacienti podstúpili bilaterálnu nefrektómiu a 4 pacienti unilaterálnu. Tu už nebol perioperačný priebeh bez komplikácií a u 2 pacientov bola nefrektómia mimoriadne technicky náročná

GRAF 6 NEFREKTÓMIA PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY N=7



Medzi príčinami nefrektómie jednoznačne dominoval *recidivujúci uroinfekt*, jednalo sa o 6 pacientov a 1 pacient podstúpil nefrektómiu pre opakované ruptúry cýst, ktoré boli sprevádzané vyššie opísanými komplikáciami.

GRAF 7 PRÍČINY NEFREKTÓMIE PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY N=7



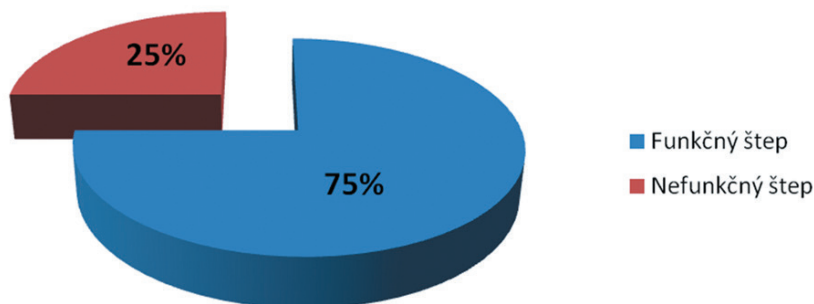
RIMC – recidivujúci infekt močových ciest

Ku dňu 31.12.2014 malo v našom súbore funkčný štep 37 pacientov, nefunkčný štep malo 12 pacientov. Príčiny nefunkčného štepu:

- zlyhaný štep - 3 pacienti
- zaniknutý štep z dôvodu exitu - 9 pacientov

GRAF 8 PREŽÍVANIE ŠTEPOV A PACIENTOV

Prežívanie štepov n=49



V našom súbore došlo k exitu celkovo u 9 pacientov. Príčiny exitu u pacientov s ADPKD po transplantácii obličky sú nasledovné:

- malignita – 5 pacienti
- zlyhanie pečene – 1 pacient
- metabolický rozvrat v dôsledku kolitídy – 1 pacient
- neznáma príčina – 1 pacient
- recidivujúce uroinfekcie (urosepsa) – 1 pacient

Je dôležité poznamenať, že k exitu v priamej súvislosti s recidivujúcou infekciou u pacienta s ADPKD po transplantácii obličky došlo len u 1 pacientky. Po opakovaných urosepsách došlo k rozvoju akútnej celulárnej rejeckie s nutnosťou podávania antithymocytarneho globulínu. Následne v krátkom odstupe od zvládnutia rejeckie došlo k recidíve urosepsy so vznikom perirenálneho abscesu. Napriek nefrektómii a intenzívnej antibiotickej liečbe došlo k exitu na septický šok.

K zlyhaniu štepu došlo celkovo u 3 pacientov. Príčiny zlyhania štepu u pacientov s ADPKD po transplantácii obličky sú nasledovné:

- zlyhanie po uštipnutí hmyzom – 1 pacient
- noncompliance (alkohol) – 1 pacient
- chronická nefropátia štepu – 1 pacient

Všetky zlyhania štepov boli bez súvislosti s recidivujúcou uroinfekciou.

Všetci pacienti, ktorí po transplantácii podstúpili nefrektómiu, boli naďalej sledovaní na našej ambulancii. Výskyt recidivujúcich uroinfekcií po nefrektómii u týchto pacientov sa objavil len v jednom prípade.

- unilaterálna nefrektómia – 1 pacient
- bilaterálna nefrektómia - 0 pacientov

Jednalo sa o pacienta po unilaterálnej nefrektómii. Vzhľadom na pretrvávajúce uroinfekcie mu bola navrhnutá ďalšia nefrektómia, s ktorou ale už nesúhlasil pre problematické hojenie rany a následnú pomerne rozsiahlu herniu v rane.

Veľkosť PCO a recidivujúce uroinfekcie

V našom súbore sme zhodnotili u všetkých pacientov veľkosť obličiek a veľkosť najväčších cýst pomocou CT, NMR a ultrasonografického vyšetrenia. Vo výsledkoch nám vyšlo, že u pacientov, u ktorých

sme museli pristúpiť k nefrektómii, ktorá bola vykonaná hlavne pre recidivujúce uroinfekcie, boli prítomné väčšie obličky a takisto aj veľkosť cýst bola väčšia.

- veľkosť pravej obličky u pacienta s recidivujúcou uroinfekciou – priemerne 15,6 x 9,6 cm
- veľkosť ľavej obličky u pacienta s recidivujúcou uroinfekciou – priemerne 16,75 x 9,5 cm
- priemerná veľkosť cysty pravej obličky – 5 cm (3 až 8 cm)
- priemerná veľkosť cysty ľavej obličky – 7,5 cm (6 až 11 cm)

Z uvedených výsledkov sme zhodnotili nasledovné závery:

- u pacientov s PCO je po transplantácii obličky výskyt recidivujúcich uroinfekcií u viac ako 1/3 pacientov (37%). Celkový výskyt recidivujúcich uroinfekcií u pacientov po Tx obličky sa v literatúre udáva okolo 14%;
- v populácii pacientov s PCO došlo po transplantácii obličky k výraznému vzostupu recidivujúcich uroinfekcií (4% vs 37%);
- recidivujúca uroinfekcia ako indikácia k nefrektómii u pacientov s PCO bola po transplantácii dominujúcou príčinou;
- nefrektómia po transplantácii obličky z dôvodu recidivujúcich uroinfekcií viedla k eliminácii tejto infekčnej komplikácie;
- nefrektómia by mala byť vykonaná u pacientov s recidivujúcou uroinfekciou a to pred transplantáciou, ako aj po transplantácii;
- nefrektómiu pred transplantáciou obličky by bolo vhodné vykonať u pacientov s veľkosťou obličiek nad 16x10cm a veľkosťou cysty nad 5cm, nakoľko sa nám tieto ukazujú ako rizikovní z hľadiska recidivujúcich uroinfekcií.

DISKUSIA

Množstvo pacientov s ADPKD, ktorí sa nachádzajú na čakacej listine je pomerne významné. A títo pacienti vzhľadom na prítomnosť polycystických obličiek majú aj svoje špecifické komplikácie, ktoré sú spojené práve s týmito obličkami. U týchto pacientov dominujú uroinfekcie, hemorágie do cýst a riešenie priestorového hľadiska pre natransplantovanie štepu. A práve z týchto dôvodov býva v rámci ich čo najlepšej prípravy pred zaradením na čakaciu listinu, najčastejšie diskutovanou otázkou indikácia nefrektómie pred transplantáciou.

Okrem niektorých presne vyhradených indikácií sa názory odborníkov líšia a sú nejednoznačné. Presne vyhradené indikácie sú: neovplyvniteľné bolesti, recidivujúce uroinfekcie, opakované krvácanie a ruptúry cýst, ťažká hypertenzia, nádor obličky, urolitiáza, extrémne veľké obličky s nutnosťou vytvorenia priestoru na transplantáciu. Existuje však aj celý rad dôvodov, prečo k nefrektómii pred transplantáciou nepristupovať. Tie hlavné sú: menšia anémia, zachovanie diurézy, menej vyjadrená porucha kalciovo-fosfátového metabolizmu a riziko samotného operačného výkonu. Preto sa dnes väčšina odborníkov zhoduje v tom, že odstránenie polycystických obličiek v rámci prípravy na transplantáciu obličky nie je u väčšiny pacientov potrebné.

Zhodnotili sme 715 transplantovaných pacientov z ktorých bolo 49 pacientov s ADPKD. Predstavuje to celkovo 7% pacientov. Všimli sme si, že títo pacienti sú pomerne často hospitalizovaní pre uroinfekcie. Je všeobecne známe, že uroinfekcie zvyšujú morbiditu a mortalitu pacienta po transplantácii obličky a taktiež skracujú prežívanie štepu. Ďalším nezanedbateľným faktorom sú ekonomické náklady spojené s liečbou. Bolo veľkým problémom porovnať naše dáta ohľadne výskytu recidivujúcich uroinfekcií s dátami v literatúre, pretože sa tu pomerne často voľne zamieňal pojem uroinfekcia a recidivujúca uroinfekcia. Nakoľko sporadické uroinfekcie prekoná veľké množstvo pacientov. Ich množstvo variuje od 15 po 60%. Zistili sme, že výskyt recidivujúcich uroinfekcií v našom súbore bol pred transplantáciou okolo 4% a po transplantácii výrazne stúpol na 37%. V porovnaní s literatúrou, kde je udávaný výskyt uroinfekcií u všeobecnej populácie po transplantácii okolo 14%, je to pomerne významný nárast.

Z tohto hľadiska sa zdá výskyt recidivujúcich uroinfekcií závažným problémom v populácii pacientov s ADPKD. Po transplantácii obličky sme pre recidivujúci uroinfekt indikovali na nefrektómiu celkovo 6 pacientov, avšak pred transplantáciou to boli len 2 pacienti. Z výsledkov vyplýva, že nefrektómia viedla k vyriešeniu problému recidivujúcich uroinfekcií po transplantácii, a preto ju odporúčame.

A takisto sa zdá, že by bolo vhodné u pacientov, ktorí sú plánovaní na zaradenie na čakaciu listinu, vykonať nefrektómiu pred transplantáciou, ak majú veľkosť obličiek nad 16x10cm a veľkosť aspoň jednej cysty viac ako 5cm, nakoľko sa nám tieto zdajú ako rizikovní z hľadiska recidivujúcich uroinfekcií.

Predpokladáme, že tieto opatrenia by mohli pomôcť týmto pacientom a štepom z hľadiska čo najlepšieho prežívania po transplantácii a v nemalej miere by mohli šetriť aj finančné náklady.

ZÁVER

Na Slovensku je dnes v dialyzačnom programe okolo 4500 pacientov. Ich počet postupne stúpa. Nakoľko transplantácia obličky je najvhodnejšou liečbou pre pacienta s terminálnym zlyhaním obličiek a pri neprítomnosti kontraindikácií, sú títo pacienti zaradení na čakaciu listinu za účelom transplantácie vhodnej obličky. Spektrum pacientov, ktorí sa tu nachádzajú, má rôzne základné ochorenie, ktoré viedlo k zlyhaniu obličiek. Z nich asi 10% skupinu tvoria pacienti s ADPKD. Počet pacientov s ADPKD, ktorí podstúpia transplantáciu obličky, sa pohybuje takisto okolo 10%.

Vzhľadom na svoje základné ochorenie, majú títo pacienti určité špecifické komplikácie. Jednou z nich je aj výskyt recidivujúcich uroinfekcií. Je dôležité nájsť určité odporúčania ohľadom ich manažmentu a umožniť týmto pacientom dosiahnuť čo najplnohodnotnejší život po transplantácii obličky, ktorý by bol zaťažený minimálnym množstvom komplikácií.

Literatúra

1. BARTONÍČKOVÁ, K.: Uroinfekcie, Praha: Galén 2000, ISBN 80-7262-027-4, 79 s.
2. BRAZDA, E., OFNER, D., RIEDMANN, B., SPECHTENHAUSER, B., MARGREITER, R.: The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Ann Transplant* 1996; 1 (2):15-8
3. BRENNER, B.M.: The kidney, W.B. Saunders company 1996, ISBN 0-7216-5075-9, 2702 s.
4. ĎURIŠ, I., HULÍN, I., BERNAĐIČ, M.: Princípy internej medicíny, Bratislava: SAP, 2001, SET ISBN 80-88908-69-8, 2951 s.
5. DZÚRIK, R., ŠAŠINKA, M., MYDLÍK, M., KOVÁCS, L.: Nefrológia, Bratislava: Herba 2004, ISBN 80-89171-03-6, 877 s.
6. FEHRAMN-EKHOLM, I., ELINDER, C. E., STENBECK, M., et al.: Kidney donors live longer. *Transplantation* 1999; 64: 976-978.
7. FLOEGE, J., JOHNSON, R. J., FEEHALLY, J.: *Comprehensive Clinical Nephrology* Fourth Edition, Saint Louis: Elsevier Saunders 2010, ISBN 978-0-323-05876-6, 1286 s.
8. HADIMERI, H., NORDÉN, G., FRISMAN, S., NYBERG, G.: Autosomal dominant polycystic kidney disease in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (7): 1431-1436.
9. CHAPMAN, AB., DEVUYST, O., ECKARDT, KU.: Autosomal – dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Published online 2015 Mar 18. doi: 10.1038/ki.2015.59, Dostupné na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913350/>
10. KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*, Praha: Galén 2011, ISBN 978-80-7262-702-9, 1174 s.
11. KNISPEL, H. H., KLÄN, R., OFFERMAN, G., MILLER, K.: Transplantation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease without Nephrectomy. *Urol Int* 1996; 56: 75-78.
12. LACA L. a kolektív; *Orgánové transplantácie Transplantácia obličiek*, Prvé vydanie, Banská Bystrica: DALI 1998, ISBN 80-967893-3-3, 160 s.
13. MITRA, S., ALANGADEN, G. J.: Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 579-587.
14. ROZANSKI, J., KOZŁOWSKA, I., MYSLAK, M., et al.: Pretransplant nephrectomy in patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant proc* 2005; 37 (2): 666-668
15. SCHIESCHER, J.: Recurrent UTIs After Renal Transplant. 2010, Dostupné na: <http://www.renalandurologynews.com/recurrent-utis-after-renal-transplants/article/180801/#>
16. SOUČEK, M.: *Vnitřní lékařství 1.díl*, Praha: Grada Publishing 2011, ISBN 978-80247-2110-1, 850 s.
17. SPITHOVEN, E., KRAMER, A., MEIJER, E., et al.: Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 15-25.
18. STUART, F. P., ABECASSIS, M. M., KAUFMAN, D. B.: *Vademecum Organ Transplantation* 2nd Edition, Georgetown: Landes Bioscience 2003, ISBN 1-57059-675-1, 810 s.

19. TEPLAN, V. a kol.: Praktická nefrologie, Praha: Grada Publishing 2006, ISBN 80-247-1122-2, 496 s
20. TORRES, VE., CHAPMAN, AB., DEVUYST, O.: Tolvaptan In Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Published on December 20, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1205511, Dostupné na: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205511>
21. VIKLICKÝ, O., JANOUŠEK, L., BALÁŽ, P.: Transplantace ledviny v klinické praxi, Praha: Grada Publishing 2008, ISBN 978-80-247-2455-3, 384 s.
22. WALLENIS, M., KUHNBÄCK, B., BROTHERRUS, J. W.: Renal transplantation in polycystic kidney disease. Scand J Urol Nephrol 1978; 12 (1): 75-77.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Marcel Čellár,
Nefrologicko- transplantačné oddelenie,
FNsP F.D.Roosevelta, Námestie L. Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica,
marcel.cellar@gmail.com

DE NOVO TUKOVÁ CHOROBA PEČENE PO TRANSPLANTÁCII PEČENE

Skladaný L¹, Adamcová Selčanová S¹, Čiefová J¹, Škvarková B¹, Bachová B¹, Koller T²

¹HEGITO (Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie), II. Interná klinika SZU, FNŠP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

²V. Interná klinika LF UK, UN Bratislava – Ružinov

ABSTRAKT

Tuková choroba pečene (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease) je jednou z najčastejších príčin chronickej choroby pečene (CLD – chronic liver disease). Keď dospeje do pokročilého štádia (ACLD – advanced chronic liver disease), môže byť indikovaná na transplantáciu pečene (LTx). Mimo početných komplikácií vyplývajúcich z metabolického syndrómu, sa NAFLD po LTx vracia, alebo môže vzniknúť po LTx z inej indikácie, kedy hovoríme o tzv. de novo NAFLD.

Materiál a metódy: Cieľom bolo zistiť výskyt de novo NAFLD u pacientov po LTx pre inú, ako NAFLD etiológiu v Transplantačnom centre (TC) v B. Bystrici. Prospektívna analýza údajov (JČ, BŠ) od za sebou idúcich pacientov po LTx v intervale medzi januárom 2015 a marcom 2019.

U pacientov bol po aplikácii vstupných a vylučovacích kritérií realizovaný zber údajov: 1) antropometrické merania - výška, váha, obvod pásu; 2) laboratórne parametre - gamaglutamyltransferáza (GMT) a triacylglycerol (TAG) počas vyšetrenia na hepatologickej ambulancii v BB (JČ, BB, BŠ). V druhom kroku nasledovalo objednanie a odoslanie pacienta (p) na MR spektroskopiu a MR elastografiu do Jessenius, diagnostické centrum a.s. v Nitre (JČ, BB, BŠ).

Vstupné kritériá: 1. LTx v TC BB 2. Záznam o hmotnosti a obvode pásu po 3 mesiacoch (m), 6 m a 12 m po LTx 3. Záznam o hodnotách laboratórnych parametrov – TAG, GMT po 3 m, 6 m a 12 m po LTx. 4. Vyšetrenie MR spektroskopie a MR elastografia 6 m a 12 m po LTx.

Vylučovacie kritériá: LTx pre NASH, úmrtie < 3 m, dlhodobá hospitalizácia, komplikácie po LTx (>2m).

Sledované premenné: etiológia, Child – Pugh, MELD, vek, rod, výška, váha, obvod pásu, GMT, TAG, BMI - Body mass index v čase 3 m, 6 m a 12 m po LTx [nadváha-BMI ≥ 25; obezita ≥ 30], FLI v čase 3 m, 6 m, 12 m po LTx (FLI svedčiace pre NAFLD ≥ 60 (www.medal.org)], MR spektroskopie 3 m, 6 m a 12 m po LTx (MR spektroskopie svedčiaca pre NAFLD je ≥ 5%), MR elastografia 3 m, 6 m a 12 m po LTx (MR elastografia svedčiaca pre signifikantnú fibrózu ≥ 3,54kPa).

Výsledky: V sledovanom období bolo v TC BB realizovaných 128 LTx u 118 pacientov. Primárne bolo vylúčených 8 pacientov (6%) transplantovaných pre NAFLD, následne bolo vylúčených 42 pacientov (38%). Kritériá naplnilo 68 pacientov (62%) (Flowchart), s priemerným vekom 50,8 r. (18-70), 32 (47%) žien. Priemerná hodnota Child-Pugh skóre pred LTx bola 9,125 bodu (5-14), MELD (Model for End Stage Liver Disease) skóre - 15,8 bodu (7-34), (Tabuľka č.1). Zastúpenie jednotlivých etiológií ACLD pred LTx: alkoholová choroba pečene (ALD) - 25 pacientov (37%), ALD/NASH – 6 pacientov (9%), primárna biliárna cholangitída (PBC) - 7 pacientov (10%), primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) - 7 pacientov (10%), autoimunitná hepatitída (AIH) – 7 pacientov (10%), chronická hepatitída C (HCV) – 2 pacienti (3%), variantné syndrómy – 2 pacienti (3%), metabolické ochorenia – 3 pacienti (5%), hepatocelulárny karcinóm (HCC) – 4 pacienti (6%) a iné – 5 pacientov (7%), (Graf č.1).

Vývoj BMI u pacientov počas jedného roka bol nasledovný: BMI v pásme normy v 3 m (55%), v 6 m (49%) a po roku po LTx (45%); BMI v pásme nadváhy v 3 m (33%), v 6 m (33%) a po roku po LTx (30%); BMI v pásme obezity malo 3 m po LTx (12%), 6 m po LTx (18%) a rok po LTx (25%). Medián BMI v 3 m – 24,2/BMI v 6 m – 25 ($p < 0,0001$), medián BMI 6 m – 24,7 a BMI v roku – 25,4 ($p = 0,0002$), (Tabuľka č.2, Graf č.2). FLI ≥ 60 malo v 3 m po LTx (31%), v 6 m po LTx (30%) a po roku po LTx (25%), ($p=NS$), (Tabuľka č.2, Graf č.3). MR spektroskopie s hodnotami nad 5% svedčiaca pre NAFLD bola v 6 m po LTx (28%) a po roku po LTx (29%), ($p=NS$), (Tabuľka č.3, Graf č.4). MR elastografiou sme u pacientov v sledovanej kohorte signifikantnú fibrózu F2 ≥ 3,54kPa nezaznamenali. Počínajúca fibróza F1 ≥ 2,88kPa bola 6 m po LTx (24%), v roku po LTx (28%), ($p=NS$), (Tabuľka č.3, Graf č.5).

Záver: V sledovanej kohorte zaznamenali de novo NAFLD podľa FLI po 3 m u 31% pacientov, po 6 mesiacoch u 30% pacientov a po roku u 25% pacientov, podľa MR spektroskopie u 28% pacientov

po 6 m a v 29 % po roku po LTx. Tieto údaje sú porovnateľné s literatúrou. V sledovanej kohorte sme významnú fibrózu podľa MR elastografie zatiaľ nezaznamenali.

ABSTRACT

Fatty liver disease (NAFLD-non-alcoholic fatty liver disease) is one of the most common causes of chronic liver disease (CLD – Chronic liver disease). When an advanced stage reaches (ACLD – Advanced chronic liver disease), it may be indicated for a liver transplant (LTx). In addition to many complications resulting from metabolic syndrome, NAFLD after LTx returns, or may arise after LTx from another indication when we talk about de novo NAFLD.

Material and methods: The Aim of the study was to determine the incidence of de novo NAFLD in patients after LTx for another, such as NAFLD etiology at the Transplant Centre (TC) in B. Bystrica. Prospective data analysis (JČ, BŠ) of consecutive patients after LTx in the study interval between January 2015 and March 2019.

In patients following the application of inclusion and exclusion criteria, data collection was carried out: 1) anthropometric measurements - height, weight, waist circumference; 2) Lab Tests - Gamaglutamyltransferase (GMT) and Triacylglycerol (TAG) during the examination at the Liver Unit in BB (JČ, BB, BŠ). The second step followed the ordering and sending of the patient (p) to MR spectroscopy and MR elastography to Jessenius, diagnostic Centre a.s. in Nitra (JČ, BB, BŠ).

Inclusion criteria: 1. LTx v TC BB 2. Record of the weight and circumference of the waist after 3 months (m), 6 m and 12 m after LTx 3. Record of the values of lab tests - TAG, GMT after 3 m, 6 m and 12 m after LTx. 4. Examination of MR spectroscopy and MR elastography 6 m and 12 m after LTx.

Exclusion criteria: LTx for NAFLD, the death of < 3 m, long-term hospitalisation, complications after LTx (> 2m).

Recorded variables: Etiology, Child-Pugh, MELD, age, gender, height, weight, waist circumference, GMT, TAG, BMI - Body mass index at a time of 3 m, 6 m and 12 m after LTx [overweight - BMI ≥ 25 ; obesity ≥ 30], FLI at 3 m, 6 m, 12 m after LTx (FLI - for NAFLD ≥ 60 (www.medal.org)) , MR spectroscopy 3 m, 6 m and 12 m after LTx (MR spectroscopy testified for NAFLD is $\geq 5\%$), MR elastography 3 m, 6 m and 12 m after LTx (MR elastography - significant fibrosis ≥ 3 , 54 kPa).

Results: In the study interval was realised 128 LTx in 118 patients in TC BB. In primary, eight patients (pts) were excluded (6%), followed by the inclusion criteria of an additional 42 pts (38%). The criteria met 68 pts (62%) (Flowchart), with median age of 50.8 years (18-70), 32 (47%) women. Child-Pugh score before LTx was 9.125 points (5-14), MELD (Model for End Stage Liver Disease) score -15.8 points (7-34), (Table 1). Etiology of ACLD before LTx: Alcoholic liver disease (ALD) - 25 pts (37%), ALD/NAFLD - 6 pts (9%), Primary biliary cholangitis (PBC) -7 pts (10%), Primary sclerosing cholangitis (PSC) -7 pts (10%), Autoimmune hepatitis (AIH) – 7 pts (10%), chronic hepatitis C (HCV) – 2 pts (3%), variant syndromes – 2 pts (3%), metabolic diseases – 3 pts (5%), hepatocellular carcinoma (HCC) – 4 pts (6%) and others – 5 pts (7%), (graph 1).

The evolution of BMI in pts over one year was as follows: BMI (normal) - 3 m (55%), 6 m (49%), 12 m after LTx (45%); BMI (overweight) - 3 m (33%), 6 m (33%), 12 m after LTx (30%); BMI (obesity) - 3 m (12%), 6 m (18%), 12 m after LTx (25%). Median BMI 3 m – 24.2/BMI 6 m – 25 ($p < 0.0001$), median BMI 6 m – 24.7/ BMI 12 m -25.4 ($p = 0.0002$), (Table 2, Graph 2). FLI ≥ 60 - 3 m (31%), 6 m (30%), 12 m after LTx (25%), ($p = \text{NS}$), (Table 2, Graph 3). MR spectroscopy with values above 5% indicative for NAFLD was in 6 m after LTx (28%) and after a year after LTx (29%), ($p = \text{NS}$), (Table 3, Graph 4). MR elastography - significant fibrosis of F2 ≥ 3 , 54kPa did not record in study cohort. F1 ≥ 2 , 88 kPa was recorded in 6 m after LTx in 24% pts, in 12 m after LTx in 28% pts, ($p = \text{NS}$), (Table 3, Graph 5).

Conclusion: In the study cohort, de novo NAFLD was reported by FLI after 3 m in 31% of pts, after 6 m in 30% pts and after a year in 25% of pts, according by MR spectroscopy in 28% of pts after 6 m and 29% of pts after 12 m after LTx. These data are comparable to literature. In the study cohort, significant fibrosis in MR elastography has not been reported yet.

Úvod

Tuková choroba pečene (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease) je jednou z najčastejších príčin chronickej choroby pečene (CLD – chronic liver disease). Napriek veľkému dôrazu na jej liečbu

úpravou životného štýlu, medikamentóznou liečbou a/alebo použitím rôznych metód bariatrickej chirurgie v posledných rokoch často dospeje do pokročilého štádia (ACLD – advanced chronic liver disease), kedy môže byť indikovaná transplantácia pečene (LTx). V rokoch 2004 – 2015 stúpol počet pacientov na čakacích listinách na LTx pre NAFLD o 170% (1), rovnako ako stúpol počet LTx pre hepatocelulárny karcinóm v teréne NAFLD. Problémom LTx pre NAFLD je vyššie riziko úmrtia na kardiovaskulárne komplikácie a sepsu, pomerne vysoká rekurencia. Navyše môže NAFLD vzniknúť po LTx z inej indikácie, kedy hovoríme o tzv. de novo NAFLD.

Podľa viacerých dostupných zdrojov NAFLD po LTx rekuruje u 30-60 % pacientov medzi 1 – 5 rokom (2), no sú práce, ktoré uvádzajú až 100% rekurenciu NAFLD do 5 rokov (3). Pokročilá fibróza podľa METAVIR $\geq$ F2 do jedného roka vznikne u 0-33% podľa dostupnej literatúry (4, 5). V českom transplantáčnom centre IKEM v súbore biopsií pečene od 548 pacientov (p) po LTx bola dokázaná prítomnosť NAFLD po 1 roku u 30% a po 10 rokoch od LTx u 48% pacientov (6). Za zlatý štandard v diagnostike NAFLD/NASH (non-alcoholic steatohepatitis) sa pokladá naďalej biopsia pečene. Vzhľadom na uvedené, je v súčasnej dobe veľký záujem venovaný adekvátnej neinvazívnej diagnostike NAFLD/NASH bez potreby biopsie pečene. V súčasnosti sú za najviac odporúčané metodiky na neinvazívnu diagnostiku NAFLD pokladá fatty liver index (FLI), magnetická rezonancia so spektroskopiou, tzv. MR spektroskopia, ktorej senzitivita aj špecificita dosahuje 92-100% (7-10).

Za jej ďalšiu výhodu sa pokladá aj možnosť realizácie elastografie počas MR spektroskopického vyšetrenia, so senzitivitou a špecificitou rovnako takmer 100%. Uvedené neinvazívne metodiky sme použili na diagnostiku de novo NAFLD aj v našej práci.

Cieľ

Zistiť výskyt de novo NAFLD u pacientov po transplantácii pečene pre inú, ako NAFLD etiológiu v TC B. Bystrici.

Materiál a metódy

Jedná sa prospektívnu analýzu údajov (JČ, BŠ) realizovanú na Hepatologickom, gastroenterologickom a transplantáčnom oddelení (HEGITO) II. Internej kliniky Rooseveltovej nemocnice SZU v Banskej Bystrici. Údaje boli získané z databázy Transplantačného Centra v Banskej Bystrici a Nemocničného informačného systému – Care Center® (NIS – CC) od za sebou idúcich pacientov po LTx v sledovanom intervale medzi januárom 2015 a marcom 2019.

V sledovanom období bol u za sebou idúcich pacientov po aplikácii vstupných a vylučovacích kritérií realizovaný zber údajov: v prvom kroku ad 1) antropometrické merania - výška, váha, obvod pásu; ad 2) laboratórne parametre - gamaglutamyltransferáza (GMT) a triacylglycerol (TAG) počas vyšetrenia na hepatologickej ambulancii FNŠP F.D. Roosevelta Banská Bystrica (JČ, BB, BŠ). V druhom kroku nasledovalo objednanie a odoslanie pacienta (p) na MR spektroskopiю a MR elastografiю do Jessenius, diagnostické centrum a.s. v Nitre (JČ, BB, BŠ).

Vstupné kritériá:

1. LTx v transplantáčnom centre Banská Bystrica (TC BB)
2. Záznam o hmotnosti a obvode pásu po 3 mesiacoch (m), 6 m a 12 m po LTx
3. Záznam o hodnotách laboratórnych parametrov – TAG, GMT po 3 m, 6 m a 12 m po LTx.
4. Vyšetrenie MR spektroskopia a MR elastografia 6 m a 12 m po LTx.

Vylučovacie kritériá:

LTx pre NASH, úmrtie < 3 m, dlhodobá hospitalizácia, komplikácie po LTx (>2m).

Sledované premenné:

etiológia, Child – Pugh, MELD, vek, rod, výška, váha, obvod pásu, GMT, TAG, BMI - Body mass index v čase 3 m, 6 m a 12 m po LTx [nadváha-BMI $\geq$ 25; obezita $\geq$ 30) , FLI v čase 3 m, 6 m, 12 m po LTx (FLI svedčiace pre NAFLD $\geq$ 60, MR spektroskopia 3 m, 6 m a 12 m po LTx (MR spektroskopia svedčiaca pre NAFLD je $\geq$ 5%), MR elastografia 3 m, 6 m a 12 m po LTx (MR elastografia svedčiaca pre signifikantnú fibrózu $\geq$ 3,54kPa).

Výsledky

V sledovanom období medzi januárom 2015 a marcom 2019 bolo v TC BB realizovaných 128 LTx u 118 pacientov. Primárne bolo vylúčených zo sledovania 8 pacientov (6%) transplantovaných pre NASH, po aplikácii ďalších kritérií bolo vylúčených 42 pacientov (38%). Kritériá naplnilo 68 pacientov

(62%) (Flowchart), s priemerným vekom 50,8 r. (18-70), 32 (47%) žien. Priemerná hodnota Child-Pugh skóre pred LTx bola 9,125 bodu (5-14), MELD (Model for End Stage Liver Disease) skóre - 15,8 bodu (7-34), (Tabuľka č.1). Zastúpenie jednotlivých etiológií ACLD pred LTx bolo nasledovné: alkoholová choroba pečene (ALD) - 25 pacientov (37%), ALD/NASH – 6 pacientov (9%), primárna biliárna cholangitída (PBC) - 7 pacientov (10%), primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) - 7 pacientov (10%), autoimunitná hepatitída (AIH) – 7 pacientov (10%), chronická hepatitída C (HCV) & 2 pacienti (3%), variantné syndrómy & 2 pacienti (3%), metabolické ochorenia & 3 pacienti (5%), hepatocelulárny karcinóm (HCC) & 4 pacienti (6%) a iné & 5 pacientov (7%), (Graf č.1).

Vývoj BMI u pacientov počas jedného roka bol nasledovný: BMI v pásme normy v 3 m (55%), v 6 m (49%) a po roku po LTx (45%); BMI v pásme nadváhy v 3 m (33%), v 6 m (33%) a po roku po LTx (30%); BMI v pásme obezity malo 3 m po LTx (12%), 6 m po LTx (18%) a rok po LTx (25%). Medián BMI v 3 m – 24,2/BMI v 6 m – 25 ($p < 0,0001$), medián BMI 6 m – 24,7 a BMI v roku – 25,4 ($p = 0,0002$), (Tabuľka č.2, Graf č.2). FLI ≥ 60 malo v 3 m po LTx (31%), v 6 m po LTx (30%) a po roku po LTx (25%), ($p=NS$), (Tabuľka č.2, Graf č.3). MR spektroskopia s hodnotami nad 5% svedčiaca pre NAFLD bola v 6 m po LTx (28%) a po roku po LTx (29%), ($p=NS$), (Tabuľka č.3, Graf č.4). MR elastografiou sme u pacientov v sledovanej kohorte signifikantnú fibrózu $F2 \geq 3,54\text{kPa}$ nezaznamenali. Počínajúca fibróza $F1 \geq 2,88\text{kPa}$ bola 6 m po LTx (24%), v roku po LTx (28%), ($p=NS$), (Tabuľka č.3, Graf č.5).

DISKUSIA

Základným zistením našej prospektívnej analýzy v našom transplantačnom centre je zistenie tzv. de novo NAFLD po LTx a jej možnej koexistencie pri non-NAFLD indikáciách na LTx za pomoci dostupných neinvazívnych metódik diagnostiky NAFLD.

Hlavnými nedostatkami našej štúdie je zatiaľ obmedzený počet pacientov, zároveň neoverenie prítomnosti de novo NAFLD a prítomnosti fibrózy pomocou protokolárnych hepatálnych biopsií, čo mohlo viesť k jej poddiagnostikovaniu. Napriek týmto nedostatkom vypovedá o aktuálnej prítomnosti NAFLD a jej možnej prítomnosti v minulosti ako možného spolupodielu na rozvoji ACLD.

Jednotlivé výsledky poukazujú podľa BMI na podiel nadváhy v kohorte (3m 33%, 6m 33%, 12m 30%); obezity (3m 12%, 6m 18%, 12m 25%) a jeho signifikantný vzostup počas ročného sledovania ($p < 0,0001$; $p = 0,0002$). Pomocou FLI je odhadovaná prevalencia de novo NAFLD (3m 31%, 6m 30%, 12m 25%) a podľa MR spektroskopie bola prítomnosť de novo NAFLD po LTx [6m po LTx (28%) a po roku po LTx (29%), ($p=NS$)]. Uvedené výsledky korelujú s údajmi s literatúry o vzniku tzv. de novo NAFLD po LTx.

Rekurencia NAFLD po transplantácii pečene je popisovaná viacerými štúdiami v rozmedzí od 30-60% (2), sú štúdie, ktoré dokonca uvádzajú 100% rekurenciu v priebehu 5 rokov (3). Práce zamerané na prevalenciu de novo NAFLD po transplantácii pečene uvádzajú jej výskyt u 18-67% (6, 11-14). Práca Hejlovej a kolektívu z IKEM ČR poukázala na de novo NAFLD po 1 roku u 30% pacientov, práca Dumortiera v 6 mesiacoch na 31% prevalenciu de novo NAFLD a práca Kima na rozvoj de novo NAFLD v 27%, čo sú výsledky identické, ako nami uvádzanými (6, 11, 15).

Vysvetlenie výskytu nadváhy, obezity a NAFLD v kohorte nášho transplantačného centra sú stále predmetom záujmu ďalšieho štúdia.

Zatiaľ naďalej predpokladáme, že príčinami sú bežné rizikové faktory, obzvlášť v oblasti životného štýlu, identického ako v ďalekom predtransplantačnom období a to v intenzívnejšej miere, ako pred LTx (5, 14, 16).

Je potrebné nezabúdať na vplyv imunosupresie a jej vedľajšie účinky v súvislosti s rozvojom metabolického syndrómu. U pacientov v našom TC využívame imunosupresívne režimy v kombinácii kalcineurínový inhibítor (takrolimus, alebo cyklosporín A), mykofenolát mofetil a kortikoidy. Okrem mykofenolátu majú všetky ostatné použité formy imunosupresie vedľajšie účinky na jednotlivé zložky metabolického syndrómu. Takrolimus zvyšuje hyperlipidémiu, incidencia obezity, diabetes mellitus (NODAT – new onset diabetes after transplantation) a arteriálnej hypertenzie. Cyklosporín A má rovnaké nežiaduce účinky, avšak má významnejší vplyv na vznik hyperlipidémie, zatiaľ čo incidencia NODAT je pri ňom nižšia (17). Kortikoidy sú dominantne využívané najmä v úvodnom potransplantačnom období, v neskorších fázach sú po LTx využívané u pacientov primárne transplantovaných pre základné autoimunitné etiologie.

Dlhodobá prognóza u pacientov s de novo NAFLD zatiaľ nebola popísaná. Predchádzajúce štúdie ukázali, že pacienti s rekurenciou NAFLD majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod a rozvoja renálnej insuficiencie (5, 18).

Keďže pacienti s de novo NAFLD po LTx majú identické metabolické rizikové faktory, majú rovnako vyššie riziko kardiovaskulárnej mortality, progresie ohorenia do cirhózy pečene a jej následných komplikácií. V našej štúdii zatiaľ pre krátky časový interval sledovania nebolo možné mortalitu hodnotiť.

Podiel NAFLD/NASH v súvislosti s LTx významne vzrástli. Posunula sa jej diagnostika od obdobia pred LTx, ako aj po LTx, čo umožňuje včasnejšie intervencie, odhalenie rizikových faktorov a manažment v otázkach životného štýlu.

Včasná intervencia u pacientov s rizikovými faktormi a rozvinutým metabolickým syndrómom zabezpečená multidisciplinárne sa v danej problematike javí ako kruciálna.

ZÁVER

Pomocou neinvazívnych diagnostických postupov sme v sledovanej kohorte zaznamenali de novo NAFLD/NASH podľa FLI po 3 mesiacoch u 31% pacientov, po 6 mesiacoch u 30% pacientov a po roku u 25% pacientov, podľa MR spektroskopie u 28% pacientov po 6 mesiacoch a v 29% po roku po LTx.

Tieto údaje sú porovnateľné s literárnymi údajmi o de novo vzniknutej NAFLD/NASH po transplantácii pečene.

Pomocou MR elastografie sme významnú fibrózu u pacientov po LTx počas ročného sledovania nezaznamenali.

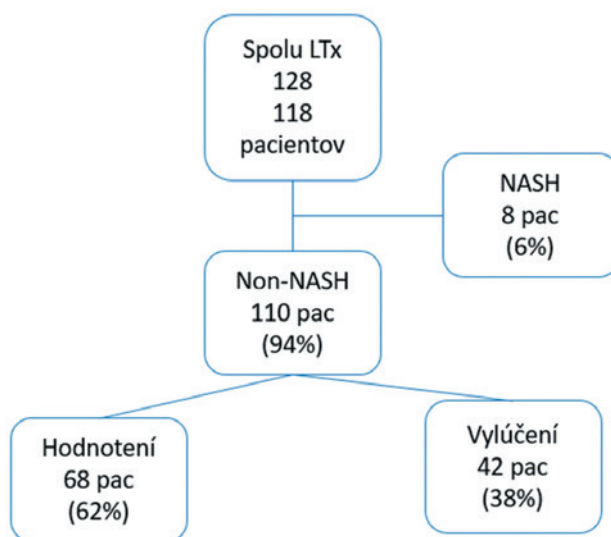
Literatúra

1. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 3: 547 – 555.
2. Yalamanchili, K., Saadeh, S., Klintmalm, G.B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl.* 2010; 16: 431–439
3. Contos, M.J., Cales, W., Sterling, R.K. et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2001; 7: 363–373
4. Charlton, M., Kasparova, P., Weston, S. et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2001; 7: 608–614
5. Dureja, P., Mellinger, J., Agni, R. et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2011; 91: 684–6896. Hejlová I., Honsová E., Šticová E., Lanská V., Hucl T., Špičák J., Trunečka P. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patients outcomes. *Liver Transplant,* 2016; 5: 644–655
7. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol,* 2006; 6: 33.
8. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of Hepatology,* 2013; 5:1007-1019.
9. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J., Manduca A., Grimm R.C., Rossman P.J., Fidler J.L., Ehman R.L. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2007; 10: 1207-1213.
10. Loomba R., Wolfson T., Ang B., et al. Magnetic Resonance Elastography Predicts Advanced Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Study. *Hepatology.* 2014; 60(6): 1920–1928
11. Dumortier J., Giostra E., Belbouab S., Morard I., Guillaud O., Spahr L., Boillot O., Rubbia-Brandt L., Scoazec J.Y., Hadengue A. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol,* 2010; 3:613-620
12. Seo S., Maganti, K., Khehra, M., Ramsamooj, R., Tsodikov, A., Bowlus, C., McVicar, J., Zern, M. and Torok, N. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl,* 2007; 6:844–847
13. Sprinzl M. F., Weinmann A., Lohse N., Tönissen H., Koch S., Schattenberg J., Hoppe-Lotichius M., Zimmermann T., Galle P. R., Hansen T., Otto G. and Schuchmann M. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transplant International,* 2013; 1: 67–74

14. Vallin M., Guillaud O., Boillot O., Hervieu V., Scoazec J.Y., Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transplant*, 2014; 9:1064-1071
15. Kim, H., Lee, K., Lee, K.W. et al. Histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014; 28: 521–529
16. Burke A., Lucey M.R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Orthotopic Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2004; 5: 686–693
17. Shaker M., Tabbaa A., Albedawi M., Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: New challenges and new opportunities. *World J gastroenterol*, 2014;18:5320 – 5330
18. Mikolasevic I, Orlic L, Hrstic I, Milic S. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease after liver or kidney transplantation. *Hepatol Res* 2016;46:841-852

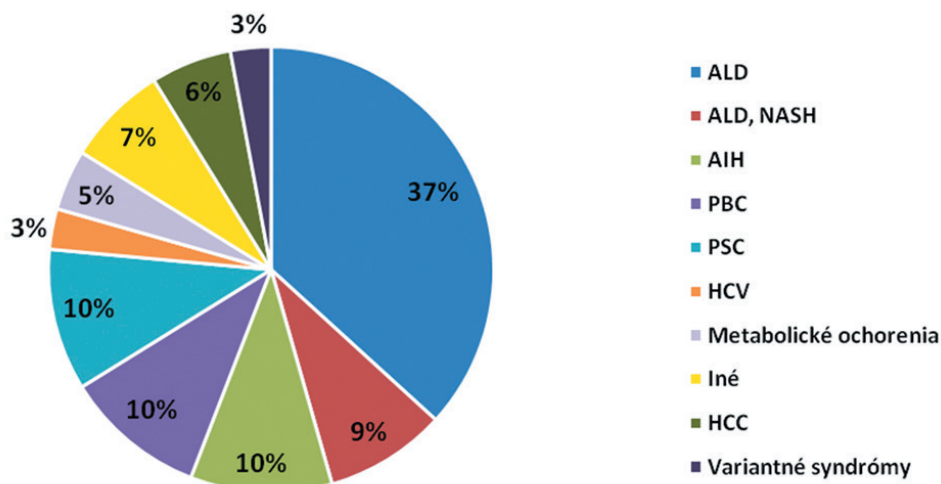
Príloha:

Flowchart:



GRAF 1

Etiológia Ci heparu pred OLTx (N=68)



TAB 1

Sumárna štatistika						
	N	Mean	95% CI	SD	2.5 - 97.5 P	Normal Distr.
rod_žena_	68	0,471	0,349 to 0,592	0,5028	0,000 to 1,000	<0,0001
vek	68	50,772	47,651 to 53,893	12,8926	21,200 to 66,000	0,0001
BMI	68	26,133	24,990 to 27,276	4,7217	17,686 to 38,000	0,0470
Ch_P	65	9,169	8,637 to 9,701	2,1474	5,000 to 12,000	0,0157
MELD	65	15,800	14,615 to 16,985	4,7834	8,125 to 27,750	0,0036
DM_pred_Tx	68	0,103	0,0288 to 0,177	0,3061	0,000 to 1,000	<0,0001
FLI_3M	65	43,769	37,019 to 50,519	27,2413	6,000 to 94,875	0,0057
BMI_3M	67	24,813	23,772 to 25,855	4,2697	17,640 to 35,337	0,2980
FLI3M≥30 steatoza	65	0,631	0,510 to 0,751	0,4864	0,000 to 1,000	<0,0001
BMI_6M	68	25,630	24,569 to 26,692	4,3857	16,800 to 35,204	0,0995
FLI_6M	67	45,000	38,087 to 51,913	28,3415	3,175 to 94,825	0,0083
FLI6M≥30 steatoza	67	0,672	0,556 to 0,787	0,4732	0,000 to 1,000	<0,0001
MR_Spektrosko- pia_6M_%	54	4,330	3,550 to 5,110	2,8576	1,100 to 14,250	<0,0001
MR_Elastogra- fia_6M_kPa_	46	2,597	2,485 to 2,708	0,3763	1,796 to 3,274	0,3063
MRI_6M_3.54 F≥2	46	0,000	0,000 to 0,000	0,0000	0,000 to 0,000	
MRI_6M_2.88 F≥1	46	0,239	0,111 to 0,367	0,4313	0,000 to 1,000	<0,0001
BMI_1rok	56	26,354	25,202 to 27,505	4,3005	19,288 to 34,983	0,3603
FLI_1R	55	41,908	34,532 to 49,285	27,2858	3,625 to 94,000	0,0027
FLI1R_30 steatoza	55	0,618	0,486 to 0,751	0,4903	0,000 to 1,000	<0,0001
MR_Spektrosko- pia_1R_%_	41	5,590	3,985 to 7,196	5,0869	1,805 to 22,918	<0,0001
MR_Elastogra- fia_1R_kPa_	39	2,615	2,478 to 2,751	0,4218	1,886 to 3,361	0,3237
MRI_12M_3.54 F≥2	39	0,000	0,000 to 0,000	0,0000	0,000 to 0,000	
MRI12M_2.88 F≥1	39	0,256	0,113 to 0,400	0,4424	0,000 to 1,000	<0,0001
BMI_6M_nad_30	68	0,191	0,0953 to 0,287	0,3962	0,000 to 1,000	<0,0001
BMI_1R_nad_30	56	0,250	0,133 to 0,367	0,4369	0,000 to 1,000	<0,0001

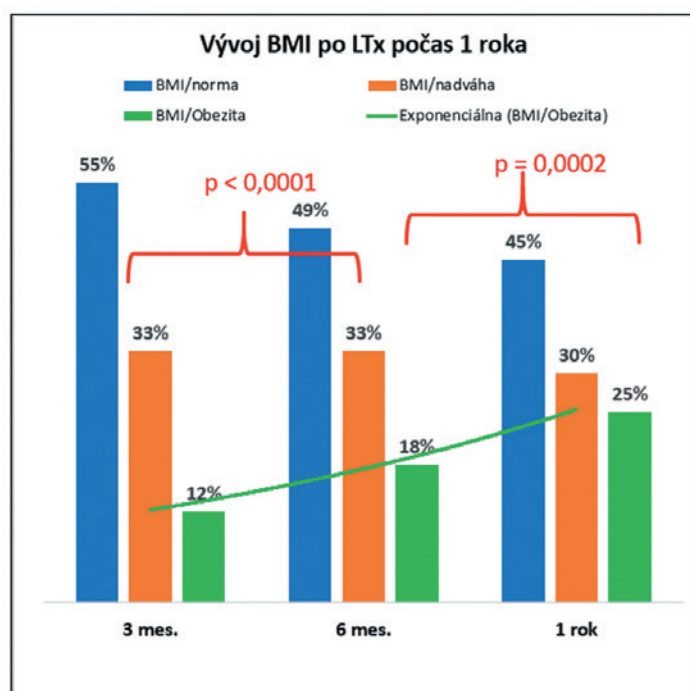
TAB 2

Porovnanie výsledkov BMI a FLI v 3 mesiacoch, v 6 mesiacoch a v 1 roku:						
Párové skupiny		n	Skupina 1	Skupina 2	Paired differences	
			Median	Median	Median	P ^a
BMI_3M	BMI_6M	67	24,2	25	0,7	<0.0001
BMI_6M	BMI_1rok	56	24,75	25,4	0,515	0,0002
FLI_3M	FLI_6M	65	37	49	0	0,6479
FLI_6M	FLI_1R	54	38	34,5	2	0,3649

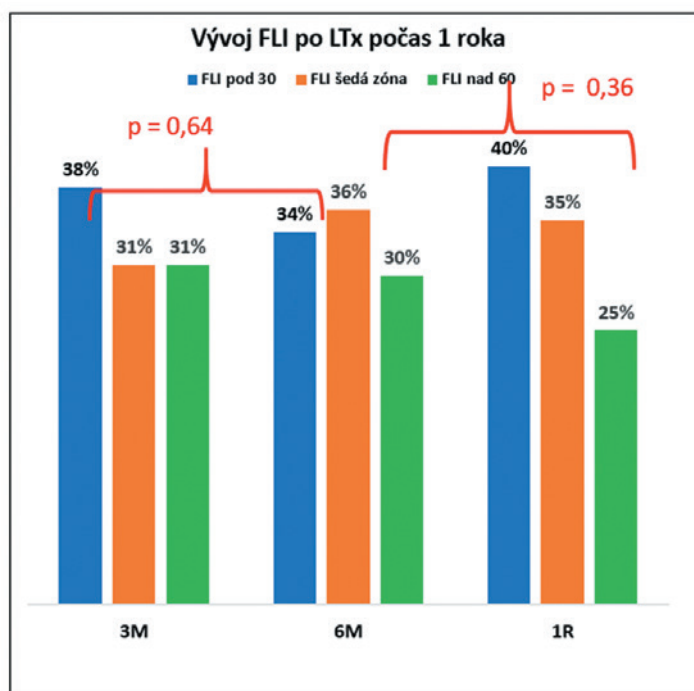
TAB 3

Porovnanie výsledkov MR spektroskopie a MR elastografie v 6 mesiacoch a 1 roku:						
		n	6 mesiacov	1 rok	Paired differences	
			Median	Median	Median	P ^a
MR_Spektroskopia_6M_%	MR_Spektroskopia_1R_%_	41	3,8	3,9	0,7	0,2792
MR_Elastografia_6M_kPa_	MR_Elastografia_1R_kPa_	33	2,62	2,65	0	0,5189

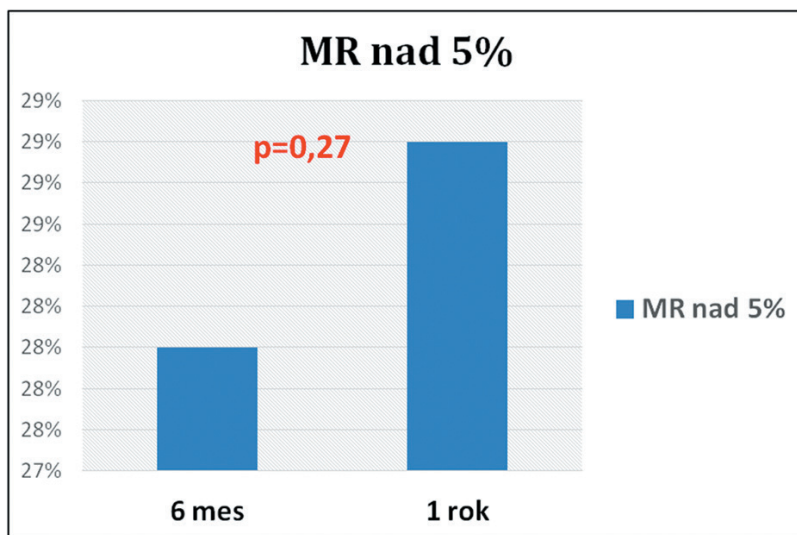
GRAF 2



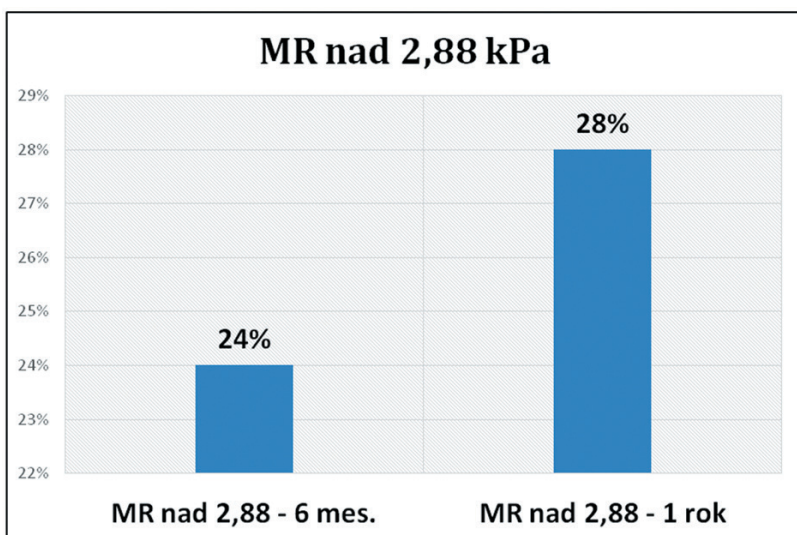
GRAF 3



GRAF 4



GRAF 5



Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Adamcová Selčanová Svetlana,
 FNŠP FDR Nám. L. Svobodu 1,
 Banská Bystrica,
 sselcanova@gmail.com

POKYNY PRE AUTOROV

PREHLADOVÉ PRÁCE A KAZUISTIKY

Maximálny rozsah je 7 strán. Členenie: súhrn, úvod, vlastný prípad, diskusia, záver, literatúra.

ALGORITMY DIAGNOSTIKY A TERAPIE

Diagnostika a terapia spracovaná v tabuľkách a schémach, s minimom textu, s dôrazom na stručnosť a prehľadnosť.

RÔZNE

Reakcie na prehľadné články, novinky v oblasti diagnostiky, terapie, výsledky štúdií (max. 3 strany), správy z odb. podujatí, abstrakty z vedeckej práce publikovanej v zahraničnej tlači, nie staršej ako 1 rok. Uvedte názov práce v slovenčine/čestine, autorov, pracovisko, ďalej názov práce v angličtine s úplnou citáciou.

SPRACOVANIE RUKOPISU

Príspevok píše na počítači v niektorom z bežných textových editorov.

- **píšte na celú šírku riadkov (nepoužívajte ENTER na konci riadkov)**
- **neupravujte text do stĺpcov - nezalamujte, tabuľky umiestnite na záver práce**
- rozlišujte dôsledne čísla 1, 0 a písmená l, O
- zátvorky sú vždy okrúhle ()
- skratky vždy vysvetlite pri ich prvom použití

NÁLEŽITOSTI RUKOPISU

1. **Výstižný názov práce, mená a priezviská všetkých autorov vrátane titulov, pracoviská autorov.** Adresa prvého autora vrátane čísla telefónu, faxu a e-mailovej adresy.
2. **Súhrn** - stručné zhrnutie obsahu príspevku v rozsahu maximálne 10 riadkov.
3. **Kľúčové slová** - v rozsahu 3-6
4. **Anglický preklad: názov práce, súhrn, kľúčové slová**
5. **Vlastný text**
Ak vkladáte do dokumentu obrázky, pošlite tiež ich originálne súbory vo formáte „.jpg“, grafy vytvárajte v programe Excel a posielajte ich originálne súbory.
6. **Literatúra**
Citácie sú očíslované chronologicky boldom, odkazy v texte sú uvádzané číslom citácie v okrúhlych zátvorkách. Uvedte maximálne 20 citácií.

PRÍKLADY CITÁCIÍ

1. Shaheen NJ, Crosby NA, Bozyski EM, et al. Is there publication bias in the reporting cancer risk in Barrett's esophagus? Gastroenterology 2000; 119: 333-338.
2. Stenestrand U, Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA): Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; 285(4): 430-436.
3. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular event and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357.
4. Jurkovičová O, Spitzerová H, Čagán S. Komorové arytmie a náhla srdcová smrť pri akútnom infarkte myokardu. Bratisl Lek Listy 1997; 98: 379-389.
5. Osborne BE. The electrocardiogram of the rat. In: Budden R, Detweiler DK, Zbinden G. The rat electrocardiogram in pharmacology and toxicology. Oxford: Pergamon Press 1981: 15-27.

V citáciách za krstnými menami nie sú bodky. Za autormi nie je dvojbodka, ale bodka. Za rokom vydania je bodkočiarka, pred stranami je dvojbodka. Ak je autor jeden, dvaja alebo traja - treba uviesť všetkých. Pri viacerých ako troch autoroch uviesť prvých troch a „et al“, v slovenských a českých citáciách „a spol.“.

Príspevky posielajte e-mailom na adresu: tc@unm.sk

Jednoduchá ochrana pred cytomegalovírusmi



Valdamin
valganciklovir



Skrátená informácia o lieku Valdamin 450 mg filmom obalené tablety.

Liečivo: Každá filmom obalená tableta obsahuje 496,3 mg valganciklovíriumchloridu, čo zodpovedá 450 mg valgancikloviru (ako voľnej bázy). **Indikácie:** Indukčná a udržiavacia liečba cytomegalovírusovej (CMV) retinitídy u dospelých pacientov so získaným syndrómom imunodeficiencie (AIDS). Prevencia CMV ochorenia u CMV-negatívnych dospelých a detí (vo veku od narodenia do 18 rokov), ktorí dostali transplantát solídneho orgánu od CMV-pozitívneho darcu. **Dávkovanie:** **Upozornenie - nevyhnutné je prísne dodržiavanie odporúčaných dávok, aby sa predišlo predávkovaniu.** Valganciklovir sa po perorálnom podaní rýchlo a vo veľkej miere metabolizuje na ganciklovir. **Indukčná liečba CMV retinitídy:** U pacientov s aktívnou CMV retinitídou sa odporúča dávka 900 mg valgancikloviru (dve 450 mg tablety Valdaminu) dvakrát denne počas 21 dní, pričom vždy, keď je to možné, má sa užiť spolu s jedlom. Predĺženie indukčnej liečby môže zvýšiť riziko toxicity na kostnú dreň. **Udržiavacia liečba CMV retinitídy:** Po indukčnej liečbe alebo u pacientov s inaktívnou CMV retinitídou sa odporúča dávka 900 mg valgancikloviru (dve 450 mg tablety Valdaminu) jedenkrát denne, pričom vždy, keď je to možné, má sa užiť spolu s jedlom. U pacientov, u ktorých sa retinitída zhorší, môže sa indukčná liečba zopakovať. V takýchto prípadoch sa má však uvažovať aj o možnosti vírusovej rezistencie na dané liečivo. **Prevencia CMV ochorenia pri transplantácii solídneho orgánu:** Pre pacientov po transplantácii obličiek sa odporúča dávka 900 mg (dve 450 mg tablety Valdaminu) raz denne, pričom liečba sa začína v priebehu 10 dní po transplantácii a v podávaní sa pokračuje do 100 dní po transplantácii. V profylaxii možno pokračovať až do 200 dní po transplantácii. Pre pacientov, ktorí dostali transplantát iného solídneho orgánu ako sú obličky, je odporúčaná dávka 900 mg (dve 450 mg tablety Valdaminu) raz denne. Liečba má začať v priebehu 10 dní po transplantácii a pokračovať do 100 dní po transplantácii. Pre pediatrickú populáciu, starších a pri poruchách funkcie obličiek sú dostupné **osobitné dávkovacie pokyny**. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na valganciklovir, ganciklovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Laktácia. **Osobitné upozornenia a opatrenia:** V dôsledku podobnosti chemickej štruktúry gancikloviru s aciklovírom a penciklovírom existuje možnosť skříženej reakcie z precitlivosti. Z dlhodobého hľadiska má valganciklovir potenciál pôsobiť karcinogénne a mať toxický vplyv na reprodukciu. Počas liečby sa odporúča pravidelne sledovať kompletný krvný obraz a počet trombocytov. **Interakcie:** Nemá sa užívať súčasne s imipenémom-cilastátinom, pokiaľ prínos liečby neprevyšuje potenciálne riziko. Pacienti liečení valganciklovírom a didanozínom, liekmi s myelosupresívnym účinkom (napr. zidovudínom) alebo látkami ovplyvňujúcimi renálnu funkciu sa majú starostlivo sledovať vzhľadom k možnosti prídavnej toxicity. **Nežiaduce účinky:** *Veľmi časté:* kandidové infekcie vrátane kandidózy ústnej dutiny, neutropénia, anémia, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, kašeľ, dyspnoe, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, dermatitída, horúčka, únava. **Veľkosť balenia:** 60 tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Egis Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Dátum poslednej revízie textu:** September 2018.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred použitím lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o. Apollo BC II, blok E, Prievozská 4D, 821 09 Bratislava.
Tel.: 02/3240 9422, fax: 02/3214 4900, e-mail: sekretariat@egis.sk; www.egis.sk

