GRADA®

Mariana Wohlfahrtová, Ondřej Viklický,
Robert Lischke a kolektiv

Transplantace orgánů v klinické praxi

GRADA®

Mariana Wohlfahrtová, Ondřej Viklický,
Robert Lischke a kolektiv

Transplantace orgánů v klinické praxi

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno****.*

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D. a kolektiv

TRANSPLANTACE ORGÁNŮ V KLINICKÉ PRAXI

Hlavní autoři a editoři knihy:
Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.

Kolektiv autorů:
MUDr. Michal Brzák, MUDr. Josef Cindr, PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.,
doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D., MUDr. Peter Girman, Ph.D., prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.,
MUDr. Vladimír Hanzal, MUDr. Jan Havlín, Ph.D., MUDr. Lenka Hošková, Ph.D., MUDr. Zdeněk Hrubý,
MUDr. Martina Juhaňáková, MUDr. Jan Kolařík, MUDr. Michal Kudla, Ph.D.,
prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D., doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., MUDr. Petr Michalíček,
MUDr. Kristýna Michalíčková, MUDr. Marek Novotný, doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.,
MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA, MUDr. Tomáš Roháľ,
MUDr. Hynek Říha, Ph.D., MHA, prof. MUDr. František Saudek, DrSc., MUDr. Janka Slatinská, FEBTM,
doc. MUDr. Antonij Slavčev, CSc., MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková, MUDr. Pavel Trunečka, CSc.,
MUDr. Lucie Valentová Bartáková, MUDr. Daniela Viklická, prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
MUDr. Luděk Voska, MUDr. Petr Wohl, Ph.D., doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.,
prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA

Recenzenti:
MUDr. Libuše Husová, Ph.D., doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021
Cover Photo © depositphotos.com 2021

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 7927. publikaci
Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová
Sazba a zlom Jan Šístek
Obrázky 1.1 až 1.3, 3.1, 3.3, 4.1, 4.2, 5.1, 5.2, 6.1, 6.2, 7.1, 7.2 a 7.6 podle podkladů od autorů překreslil Jakub David.
Počet stran 416
1. vydání, Praha 2021

Vydání knihy bylo podpořeno Společností pro orgánové transplantace ČLS JEP.

Kapitola 6 Infekce po orgánových transplantacích byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky, reg. č. 17-29992A.

Vytisklo Tisk Centrum s.r.o., Moravany

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4093-0 (ePub)
ISBN 978-80-271-4092-3 (pdf)
ISBN 978-80-271-0721-6 (print)

Autorský kolektiv

MUDr. Michal Brzák
Pracoviště odborné ambulantní péče IKEM, Praha

MUDr. Josef Cindr
Pracoviště odborné ambulantní péče IKEM, Praha

PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.
Nemocniční lékárna a III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.
Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Peter Girman, Ph.D.
Klinika diabetologie, Centrum diabetologie IKEM, Praha

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
Klinika diabetologie, Centrum diabetologie IKEM, Praha

MUDr. Vladimír Hanzal
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Jan Havlín, Ph.D.
III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Lenka Hošková, Ph.D.
Klinika kardiologie, Kardiocentrum IKEM, Praha

MUDr. Zdeněk Hrubý
Pracoviště odborné ambulantní péče IKEM, Praha

MUDr. Martina Juhaňáková
Pracoviště klinické rehabilitace IKEM, Praha

MUDr. Jan Kolařík
III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Michal Kudla, Ph.D.
Klinika transplantační chirurgie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D.
III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.
Klinika kardiologie, Kardiocentrum IKEM, Praha

MUDr. Petr Michalíček
Neurologická ambulance KlinNeuro s.r.o., Praha
Rehabilitační ambulance Keltia-med s.r.o., Praha

MUDr. Kristýna Michalíčková
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Marek Novotný
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Tomáš Roháľ
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Hynek Říha, Ph.D., MHA
Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM, Praha

Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.
Centrum diabetologie IKEM, Praha

MUDr. Janka Slatinská, FEBTM
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Doc. MUDr. Antonij Slavčev, CSc.
Oddělení imunogenetiky IKEM, Praha

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Pavel Trunečka, CSc.
Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Lucie Valentová Bartáková
Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Daniela Viklická
Pracoviště klinické rehabilitace IKEM, Praha

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

MUDr. Luděk Voska
Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

MUDr. Petr Wohl, Ph.D.
Klinika diabetologie, Centrum diabetologie IKEM, Praha

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA
Urologická klinika 3. LF UK a TN, Praha

Obsah

Autorský kolektiv 5

Předmluva 17

1 Předtransplantační období 19
1.1 Před transplantací ledviny *(Alena Paříková, Silvie Rajnochová Bloudíčková, Janka Slatinská, Mariana Wohlfahrtová)* 19
1.1.1 Rozpoznání pacienta s chronickým onemocněním ledvin *(Alena Paříková)* 19
1.1.2 Načasování reference specialistovi *(Alena Paříková)* 20
1.1.3 Metody náhrady funkce ledvin, indikace k zahájení dialyzační léčby *(Alena Paříková)* 22
1.1.4 Indikace k transplantaci ledviny *(Alena Paříková)* 23
1.1.5 Kontraindikace k transplantaci ledviny *(Janka Slatinská)* 24
1.1.6 Vyšetření potřebná k zařazení do čekací listiny k transplantaci ledviny *(Silvie Rajnochová Bloudíčková)* 27
1.1.7 Sledování pacienta zařazeného do čekací listiny k transplantaci ledviny *(Silvie Rajnochová Bloudíčková)* 31
1.1.8 Čekací listina *(Silvie Rajnochová Bloudíčková)* 32
1.1.9 Pravidla pro alokaci ledvin v České republice *(Silvie Rajnochová Bloudíčková)* 33
1.1.10 Dárce ledviny *(Silvie Rajnochová Bloudíčková)* 34
1.2 Před transplantací jater *(Pavel Trunečka)* 36
1.2.1 Rozpoznání pacienta s onemocněním jater 36
1.2.2 Načasování reference specialistovi 37
1.2.3 Určení konečného stadia jaterního onemocnění 38
1.2.4 Přístrojové metody náhrady jaterních funkcí 38
1.2.5 Indikace k transplantaci jater 39
1.2.6 Kontraindikace k transplantaci jater 41
1.2.7 Vyšetření potřebná k zařazení do čekací listiny k transplantaci jater 42
1.2.8 Sledování pacienta zařazeného v čekací listině k transplantaci jater 45
1.2.9 Čekací doba a mortalita na čekací listině 45
1.2.10 Alokace jater, technické podmínky transplantační léčby 46
1.3 Před transplantací srdce *(Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský)* 48
1.3.1 Rozpoznání pacienta se závažným chronickým srdečním selháním 48
1.3.2 Načasování reference pacienta s pokročilým chronickým srdečním selháním do kardiocentra 50
1.3.3 Indikace k transplantaci srdce 51
1.3.4 Mosty k transplantaci srdce 51
1.3.5 Kontraindikace k transplantaci srdce 53
1.3.6 Vyšetření příjemce před transplantací srdce 54
1.3.7 Čekací listina, pravidla pro alokaci srdce v České republice 57

1.3.8 Sledování pacienta zařazeného v čekací listině k transplantaci srdce 57
1.3.9 Dárce srdce 58
1.4 Období před transplantací plic *(Lucie Valentová Bartáková, Libor Fila, Jan Kolařík)* 59
1.4.1 Rozpoznání pacienta s chronickým plicním onemocněním *(Lucie Valentová Bartáková)* 59
1.4.2 Načasování reference specialistovi *(Lucie Valentová Bartáková)* 60
1.4.3 Určení konečného stadia základního onemocnění, optimální načasování transplantace plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 61
1.4.4 Metody náhrady funkce plic, „most k transplantaci" plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 63
1.4.5 Indikace k transplantaci plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 65
1.4.6 Kontraindikace k transplantaci plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 66
1.4.7 Vyšetření potřebná k zařazení do čekací listiny k transplantaci plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 68
1.4.8 Sledování pacienta zařazeného v čekací listině k transplantaci plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 73
1.4.9 Čekací listina *(Lucie Valentová Bartáková, Libor Fila)* 74
1.4.10 Alokace orgánu při transplantaci plic *(Jan Kolařík)* 74
1.4.11 Unilaterální versus bilaterální transplantace plic *(Jan Kolařík)* 75
1.4.12 Specifika transplantace plic v České republice *(Jan Kolařík)* 77
1.5 Před transplantací pankreatu *(Peter Girman)* 79
1.5.1 Indikace a načasování transplantace pankreatu 79
1.5.2 Kontraindikace k transplantaci pankreatu 79
1.5.3 Vyšetření potřebná k zařazení do čekací listiny k transplantaci pankreatu 79
1.5.4 Sledování pacienta zařazeného v čekací listině k transplantaci pankreatu 80
1.5.5 Čekací listina 80
1.5.6 Pravidla pro alokaci pankreatu v České republice 80
1.5.7 Výběr dárce 80
1.5.8 Specifika transplantace pankreatu a transplantace ostrůvků 81
1.6 Multiviscerální transplantace a transplantace střeva *(Petr Wohl)* 81
1.6.1 Indikace k multiviscerální transplantaci a transplantaci střeva 81
1.6.2 Sledování pacientů po multiviscerální transplantaci a transplantaci střeva 82

2 Imunologická problematika u transplantací 85
2.1 Základní imunologická vyšetření před transplantací *(Ondřej Viklický, Antonij Slavčev)* 85
2.2 Jak umožnit transplantaci senzitizovaným nemocným? *(Ondřej Viklický)* 88
2.2.1 AB0 inkompatibilní transplantace ledviny 88
2.2.2 Párová výměna ledvin k transplantaci 88
2.2.3 HLA inkompatibilní transplantace 89

3 Rejekce *(Mariana Wohlfahrtová, Pavel Trunečka, Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský, Luděk Voska, Jan Havlín, Peter Girman)* **91**
3.1 Klasifikace rejekce 91
3.2 Rizikové faktory rejekce 92
3.3 Rejekce po transplantaci ledviny *(Mariana Wohlfahrtová)* 95
3.3.1 Klinická manifestace rejekce po transplantaci ledviny 95
3.3.2 Diagnostika rejekce po transplantaci ledviny 96
3.3.3 Klasifikace a léčba rejekce po transplantaci ledviny 96
3.4 Rejekce po transplantaci jater *(Pavel Trunečka)* 105
3.4.1 Klasifikace rejekce po transplantaci jater 105
3.4.2 Klinická manifestace rejekce po transplantaci jater 106
3.4.3 Diagnostika rejekce po transplantaci jater 107
3.4.4 Léčba rejekce po transplantaci jater 108
3.5 Rejekce po transplantaci srdce *(Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský, Luděk Voska)* 110
3.5.1 Klinická manifestace rejekce po transplantaci srdce 110
3.5.2 Diagnostika rejekce po transplantaci srdce 111
3.5.3 Klasifikace a léčba rejekce po transplantaci srdce 112
3.6 Rejekce po transplantaci plic *(Jan Havlín)* 116
3.6.1 Klinická manifestace rejekce po transplantaci plic 116
3.6.2 Diagnostika rejekce po transplantaci plic 117
3.6.3 Klasifikace rejekce po transplantaci plic 118
3.7 Rejekce po transplantaci pankreatu *(Peter Girman)* 122
3.7.1 Klinická manifestace rejekce po transplantaci pankreatu 123
3.7.2 Diagnostika rejekce po transplantaci pankreatu 123
3.7.3 Klasifikace a léčba rejekce po transplantaci pankreatu 124

4 Rekurence základního onemocnění *(Mariana Wohlfahrtová, Pavel Trunečka, Lenka Hošková, Lucie Valentová Bartáková, Peter Girman)* **129**
4.1 Rekurence základního onemocnění po transplantaci ledviny *(Mariana Wohlfahrtová)* 129
4.1.1 Vybrané rekurence primárních glomerulonefritid 132
4.1.2 Vybrané rekurence sekundárních glomerulonefritid 134
4.1.3 Vybrané rekurence systémových onemocnění 134
4.2 Rekurence základního onemocnění po transplantaci jater *(Pavel Trunečka)* 135
4.3 Rekurence základního onemocnění po transplantaci srdce *(Lenka Hošková)* 137
4.4 Rekurence základního onemocnění po transplantaci plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 138
4.5 Rekurence základního onemocnění po transplantaci pankreatu *(Peter Girman)* 139

5 Chronická dysfunkce transplantovaného orgánu *(Ondřej Viklický, Pavel Trunečka, Lenka Hošková, Jan Havlín, Lucie Valentová Bartáková, Peter Girman)* **143**
5.1 Dysfunkce transplantované ledviny *(Ondřej Viklický)* 143
5.1.1 Inzulty vedoucí k poškození transplantované ledviny 143

5.1.2 Komorbidity spojené s dysfunkcí transplantované ledviny 145
5.1.3 Náhrada funkce ledvin po selhání transplantované ledviny 146
5.1.4 Rozhodnutí o nefrektomii afunkční transplantované ledviny 147
5.1.5 Vysazení imunosuprese po selhání transplantované ledviny 148
5.2 Dysfunkce transplantovaných jater *(Pavel Trunečka)* 148
5.2.1 Diagnostika dysfunkce jaterního štěpu 149
5.2.2 Příčiny dysfunkce jaterního štěpu 149
5.2.3 Retransplantace jater 151
5.3 Dysfunkce transplantovaného srdce *(Lenka Hošková)* 153
5.3.1 Selhání srdečního štěpu 153
5.3.2 Retransplantace srdce 154
5.4 Dysfunkce transplantovaných plic *(Jan Havlín, Lucie Valentová Bartáková)* 155
5.4.1 Definice a fenotypizace chronické dysfunkce plicního štěpu 156
5.4.2 Rizikové faktory chronické dysfunkce plicního štěpu a jejich prevence 160
5.4.3 Léčba chronické dysfunkce plicního štěpu 161
5.4.4 Retransplantace plic *(Lucie Valentová Bartáková)* 161
5.5 Dysfunkce transplantovaného pankreatu *(Peter Girman)* 164

6 Infekce po orgánových transplantacích *(Mariana Wohlfahrtová)* **. 167**
6.1 Rizikové faktory infekce 167
6.2 Nejčastější infekční patogeny po transplantaci 169
6.3 Časový výskyt infekcí po transplantaci 170
6.4 Preventivní opatření k zamezení infekce 173
6.4.1 Profylaxe 173
6.4.2 Vakcinace 174
6.5 Nejčastější infekce po orgánové transplantaci – rozdělení dle lokalizace 178
6.5.1 Infekce operační rány 178
6.5.2 Infekce močových cest 180
6.5.3 Pneumonie 180
6.5.4 Infekce gastrointestinálního traktu 184
6.5.5 Infekce CNS 189
6.5.6 Sepse 190
6.6 Nejčastější infekce po orgánové transplantaci – rozdělení dle vyvolávajícího agens 193
6.6.1 Bakteriální infekce 193
6.6.2 Virové infekce 199
6.6.3 Mykotické infekce 210
6.6.4 Parazitární infekce 215

7 Vybrané komplikace po orgánových transplantacích *(Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský, František Saudek, Martin Haluzík, Vladimír Hanzal, Jitka Štěpánková, Marek Novotný, Michal Kudla, Roman Zachoval, Zdeněk Hrubý)* **. 219**
7.1 Kardiovaskulární komplikace po transplantaci *(Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský)* 219

7.1.1 Hypertenze . . . 220
7.1.2 Dyslipidemie . . . 224
7.1.3 Kouření . . . 225
7.1.4 Ischemická choroba srdeční . . . 225
7.1.5 Ischemická choroba dolních končetin . . . 226
7.1.6 Cévní příhoda mozková . . . 227
7.1.7 Specifické komplikace po transplantaci srdce . . . 229
7.2 Potransplantační diabetes mellitus *(František Saudek)* . . . 235
7.3 Obezita po transplantaci *(Martin Haluzík)* . . . 240
7.4 Malignity po transplantaci *(Vladimír Hanzal)* . . . 244
7.5 Kostní nemoc po transplantaci *(Jitka Štěpánková)* . . . 248
7.6 Anemie po transplantaci *(Marek Novotný)* . . . 251
7.7 Hyperurikemie a dna po transplantaci *(Marek Novotný)* . . . 253
7.8 Kouření po transplantaci *(Marek Novotný)* . . . 255
7.9 Náhlé příhody břišní a jejich zvláštnosti po transplantaci *(Michal Kudla)* . . . 256
7.10 Urologická problematika po transplantaci *(Roman Zachoval)* . . . 263
7.10.1 Nádorová onemocnění . . . 263
7.10.2 Benigní hyperplazie prostaty . . . 271
7.10.3 Urolitiáza . . . 272
7.10.4 Sexuální funkce a fertilita u mužů . . . 274
7.11 Stomatologická problematika po transplantaci *(Zdeněk Hrubý)* . . . 276
7.11.1 Onemocnění ústních sliznic . . . 278
7.11.2 Záněty měkkých tkání v okolí čelisti . . . 285
7.11.3 Orální malignity a onkologická prevence . . . 285

8 Management nejčastějších klinických situací po transplantaci
(Mariana Wohlfahrtová, Kristýna Michalíčková, Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský, Michal Brzák, Petr Michalíček) . . . **291**
8.1 Horečka *(Mariana Wohlfahrtová)* . . . 291
8.1.1 Horečka infekční etiologie . . . 292
8.1.2 Horečka neinfekční etiologie . . . 295
8.2 Kašel *(Kristýna Michalíčková)* . . . 296
8.3 Dysurie *(Kristýna Michalíčková)* . . . 298
8.4 Hematurie *(Kristýna Michalíčková)* . . . 302
8.5 Otoky *(Kristýna Michalíčková, Eliška Dvořáčková)* . . . 304
8.6 Hypertenze *(Kristýna Michalíčková, Eliška Dvořáčková)* . . . 308
8.7 Dušnost *(Lenka Hošková, Vojtěch Melenovský)* . . . 316
8.8 Bolest na hrudi *(Mariana Wohlfahrtová)* . . . 322
8.9 Bolesti hlavy *(Michal Brzák)* . . . 325
8.10 Bolesti zad *(Kristýna Michalíčková, Petr Michalíček, Eliška Dvořáčková)* . . . 327
8.11 Dysfagie, odynofagie *(Kristýna Michalíčková)* . . . 332
8.12 Nauzea, zvracení *(Kristýna Michalíčková)* . . . 334
8.13 Průjem *(Kristýna Michalíčková)* . . . 338

9 Těhotenství po transplantaci *(Josef Cindr)* **343**

10 Příprava pacienta po transplantaci k chirurgickému výkonu *(Lenka Hošková, Tomáš Roháľ, Hynek Říha)* **349**
10.1 Předoperační vyšetření 349
10.2 Hodnocení rizika nekardiálních operačních výkonů, riziková stratifikace 350
10.3 Předoperační příprava 350
10.4 Monitorace pacienta 353
10.5 Praktický postup při nekardiálních operacích u pacientů po Tx srdce 354
10.6 Podávání imunosuprese u pacientů v závažném stavu 355

11 Farmakoterapie po transplantaci *(Ondřej Viklický, Eliška Dvořáčková, Josef Cindr)* **359**
11.1 Imunosuprese po orgánové transplantaci *(Ondřej Viklický)* 359
11.1.1 Indukční imunosuprese 359
11.1.2 Udržovací imunosuprese 360
11.1.3 Antirejekční imunosuprese 362
11.2 Polypragmazie, lékové interakce po transplantaci *(Eliška Dvořáčková)* 364
11.3 Compliance po transplantaci *(Eliška Dvořáčková)* 368
11.4 Antikoncepce a jiná hormonální léčba po transplantaci *(Josef Cindr)* 370

12 Gerontotransplantologie *(Tomáš Roháľ)* **377**

13 Paliativní péče po transplantaci *(Tomáš Roháľ)* **381**

14 Principy rehabilitace a balneoterapie po orgánové transplantaci *(Daniela Viklická, Martina Juhaňáková)* **383**
14.1 Rehabilitace po transplantaci ledviny 385
14.2 Rehabilitace po transplantaci srdce 385
14.3 Rehabilitace po transplantaci plic 386
14.4 Rehabilitace po transplantaci jater nebo po transplantaci slinivky břišní 386
14.5 Rehabilitace po transplantaci střeva nebo po multiviscerální transplantaci 386
14.6 Obecná doporučení u nemocných po transplantacích orgánů 387

Seznam zkratek **389**

Rejstřík **401**

Souhrn **415**

Summary **416**

Předmluva

Transplantace orgánů představuje metodu volby v léčbě nemocných s orgánovým selháním. Narůstající počet transplantací a pokroky v kvalitě lékařské péče vedly ke zlepšení dlouhodobých výsledků a k nárůstu počtu pacientů s transplantovaným orgánem. V roce 2019 bylo v České republice provedeno 510 transplantací ledvin, 197 transplantací jater, 74 transplantací srdce, 42 transplantací plic, 41 transplantací slinivek, sedm transplantací Langerhansových ostrůvků a jedna transplantace střeva. Tyto počty dávají tušit, že poskytnout veškerou péči tisícům pacientů žijících s transplantovaným orgánem výhradně v transplantačním centru, je v klinické praxi poněkud obtížně realizovatelné. Jen v IKEM tak do transplantační ambulance pravidelně dochází kolem 3000 pacientů po transplantaci ledviny, přes 1200 po transplantaci jater, více než 500 po transplantaci srdce a 400 po transplantaci pankreatu. Předkládaná monografie má proto ambice seznámit širší okruh lékařů a zdravotnických pracovníků s aktuálním pohledem na problematiku orgánových transplantací ve snaze zvýšit kvalitu péče o tyto pacienty.

Orgánová transplantace je typickým příkladem multioborové medicíny a tato kniha je toho nesporným důkazem. Autoři jsou erudovaní lékaři transplantačních center, denně se setkávají s pacientem po transplantaci, nahlížejí na něj ze všech stran a spolupracují navzájem. I když je péče o tyto pacienty primárně soustředěna do transplantačních center, o pacienty po orgánové transplantaci pečují i specialisté v regionech (nefrologové, kardiologové, hepatologové, pneumologové, diabetologové, internisté a jiní) a nevyhnou se jim ani lékaři prvního kontaktu – praktičtí lékaři.

Původním úmyslem bylo vytvořit stručný návod k řešení nejčastějších klinických situací u pacienta po orgánové transplantaci. Komplexnost tematiky jako i odlišnost jednotlivých orgánových transplantací dávala tušit, že se o tenkou brožurku jednat nebude. Absence systematického přehledu problematiky orgánových transplantací na českém trhu, snaha poskytnout ucelené informace a v neposlední řadě obrovské nasazení významných transplantačních odborníků vedlo k rozšíření původně zvažovaného obsahem užšího formátu. Díky tomu Vám předkládáme ucelenou knihu v české literatuře, která o orgánové transplantaci nejen pojednává, ale nabízí i částečný návod jak na pacienta po transplantaci nahlížet.

V monografii lze najít doporučení týkající se správné péče a včasné reference nemocných do specializovaných center ještě v době, kdy se pacient teprve stává potenciálním kandidátem transplantace. Škála onemocnění, která mohou pacienta dovést až k potenciální transplantaci orgánu, je poměrně široká a v hojné míře primárně sledovaná právě lékařem v regionu. Kapitola o předtransplantační péči shrnuje indikace a kontraindikace transplantace včetně vyšetření potřebných k samotné transplantaci.

Kniha obsahuje přehled základních imunologických vyšetření ke stanovení rizika rejekce po transplantaci, rozebírá možnosti transplantace pro senzitizované nemocné, pojednává o odhojení, tzv. rejekci transplantovaného orgánu. Neméně důležitou částí jsou kapitoly o rozpoznání dysfunkce transplantovaného orgánu a léčebných možnostech včetně retransplantace.

Nosnou část knihy tvoří problematika infekčních, nádorových, kardiovaskulárních a metabolických komplikací, které významně ovlivňuji kvalitu a délku přežití pacientů po transplantaci. Důležitá část je věnovaná řešení nejčastějších klinických situací u pacienta po transplantaci, které jsou častým důvodem k návštěvě ambulance

praktického lékaře. V publikaci lze dále nalézt množství informací, které lékař pečující o pacienta po transplantaci jistě ocení. Jedná se o informace o imunosupresivních preparátech a jejich potenciálních interakcích s jinými, běžně předepisovanými léky, návod k přípravě pacienta k chirurgickému výkonu, doporučení k očkování atd.

Monografie má vzhledem k předkládaným praktickým informacím přispět k lepšímu porozumění a snazší komunikaci mezi transplantačním specialistou a spádovým praktickým/odborným lékařem, bez jejichž aktivní spolupráce není v dnešní době zajištění komplexní péče o tyto nemocné možné. Věříme, že si v této publikaci potřebnou informaci najde každý, jehož se problematika transplantací v běžné praxi bezprostředně dotýká.

Mé poděkování patří všem spoluautorům, kteří jsou respektovanými odborníky ve svých oborech, a rovněž oběma recenzentům. Za sebe i spoluautory také děkuji všem našim blízkým a rodinám za jejich podporu.

V Praze dne 2. září 2020 *Mariana Wohlfahrtová*

1 Předtransplantační období

1.1 Před transplantací ledviny

Alena Paříková, Silvie Rajnochová Bloudíčková, Janka Slatinská, Mariana Wohlfahrtová

1.1.1 Rozpoznání pacienta s chronickým onemocněním ledvin

Alena Paříková

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je charakterizováno postupnou ztrátou renální funkce. Při poklesu glomerulární filtrace (GFR) pod polovinu normální hodnoty dochází obvykle i přes eliminaci počátečního inzultu k postupné progresi renální dysfunkce. Tento jev je definován jako progrese CKD a typicky prochází fázemi od počátečního snížení renální rezervy přes lehkou, střední, těžkou redukci glomerulární filtrace až k renálnímu selhání vyžadujícímu náhradu funkce ledvin (end-stage renal disease – ESRD).

Chronické onemocnění ledvin je v současnosti definováno jako poškození ledvin nebo jejich funkce trvající déle než 3 měsíce bez ohledu na příčinu poškození. Časový interval nejméně 3 měsíce je potřebný k odlišení CKD od akutního poškození ledvin. Termín poškození ledvin zahrnuje patologické abnormality prokázané biopsií ledvin nebo zobrazovacími metodami, nebo odvozené na základě nálezů v močovém sedimentu, případně na základě zvýšené albuminurie (poměr albuminu ke kreatininu (ACR), exkrece albuminu (AER). Poškození funkce ledvin je charakterizováno jako snížení glomerulární filtrace, která je v klinické praxi hodnocena pomocí odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) vypočtené z hladiny sérového kreatininu některou z používaných rovnic. Jako snížení renální funkce je všeobecně přijímán pokles GFR < 1 ml/s/1,73 m^2. Pokles GFR < 0,25 ml/s/1,73 m^2 je považován za renální selhání. Nejčastější diagnózy, které vedou k selhání funkce ledvin, jsou diabetická nefropatie, vaskulární nefroskleróza, tubulointersticiální nefritida, z glomerulonefritid je nejfrekventnější diagnózou IgA nefropatie.

DŮLEŽITÉ

Chronické onemocnění ledvin je definováno jako poškození ledvin nebo jejích funkce (snížení glomerulární filtrace < 1 ml/s/1,73 m^2). Pod poškozením ledvin se rozumí:

- albuminurie (AER ≥ 30 mg/den; ACR 30 mg/g)
- histologické abnormality v biopsii ledvin
- strukturální abnormality dle zobrazovacích metod

- abnormální močový sediment
- abnormální iontogram (susp. tubulární poškození)
- stav po transplantaci ledviny

1.1.2 Načasování reference specialistovi

Alena Paříková

K posouzení rizika progrese a komplikací je používána nová klasifikace CKD, tzv. CGA (tab. 1.1). Ta hodnotí CKD na základě příčiny (C), poklesu GFR (G) a výše albuminurie (A). Cílem identifikace příčiny je snaha o zaměření terapie k prevenci dalšího poškození ledvin. Posouzení etiologie chronického onemocnění může pomoci i k odhadu rychlosti progrese renální dysfunkce. Podle výše GFR je pacient zařazen do šesti stupňů, pacienti v pravidelném dialyzačním programu jsou v kategorii G5D. Albuminurie je do klasifikace zařazena z důvodu velkého prognostického významu na mortalitu, progresi chronického onemocnění a vývoje CKD do renálního selhání bez ohledu na vstupní renální funkci. Albuminurie je stratifikována do třech kategorií A1 až A3.

Nová klasifikace CKD umožňuje začlenit pacienty do 18 kategorií s různým stupněm rizika mortality, kardiovaskulárních komplikací, progrese choroby až vývoje ESRD. Relativní riziko pro výše uvedené parametry se zvyšuje s klesající GFR a s progresí albuminurie. Kategorizace má pomoci klinikům rozhodnout, zda může zůstat pacient v jejich sledování, nebo zda pacienta odeslat k nefrologovi nebo na specializované pracoviště k náhradě funkce ledvin k určení a zajištění dalšího postupu.

Kromě všech pacientů se sníženou renální funkcí pod 0,5 ml/s/1,73 m^2 (CKD G4) (viz tab. 1.1) by měli být ke specialistovi odesláni pacienti s chronickým onemocněním ledvin, kteří splňují jedno nebo více následujících kritérií:

- poměr albumin/kreatinin v moči (ACR) > 30 mg/mmol
- hematurie s negativním urologickým nálezem
- neznámá příčina poškození ledvin
- pokles eGFR o více než 30 % během méně než 4 měsíců bez zřejmé příčiny
- konzervativně obtížně zvládnutelná anemie
- abnormality kalciofosfátového metabolismu
- hyperkalemie vyšší než 5,5 mmol/l (jinak nevysvětlitelná)
- rezistentní hypertenze
- rekurující extenzivní nefrolitiáza
- potvrzené hereditární onemocnění ledvin (polycystická choroba ledvin, Alportův syndrom)

Tab. 1.1 *Kategorie GFR a albuminurie u chronického onemocnění ledvin – načasování reference pacientů do nefrologické péče*

					Kategorie albuminurie u CKD		
					A1	A2	A3
					normální až lehce zvýšená	středně zvýšená	významně zvýšená
			AER (mg/d)		< 30	30–300	> 300
			ACR	(mg/mmol)	< 3	3–30	> 30
				(mg/g)	< 30	30–300	> 300
Kategorie GFR (ml/s/m²) u CKD popis a rozmezí	G1	normální nebo vysoká	≥ 1,5			kontrola u nefrologa	posouzení nefrologem o další péči
	G2	lehce snížená	1,0–1,49			kontrola u nefrologa	posouzení nefrologem o další péči
	G3a	lehce až středně snížená	0,75–0,99		kontrola u nefrologa	posouzení nefrologem o další péči	předání do péče nefrologa
	G3b	středně až těžce snížená	0,5–0,74		posouzení nefrologem o další péči	předání do péče nefrologa	předání do péče nefrologa
	G4	těžce snížená	0,25–0,49		předání do péče nefrologa	předání do péče nefrologa	předání do péče nefrologa
	G5	selhání ledvin	< 0,25		předání do péče nefrologa	předání do péče nefrologa	předání do péče nefrologa

A – albuminurie; ACR – poměr exkrece albuminu a kreatininu; AER – exkrece albuminu; CKD – chronické onemocnění ledvin; G – stupeň CKD dle GFR; GFR – glomerulární filtrace

DŮLEŽITÉ

Nová CGA klasifikace chronického onemocnění ledvin (viz tab. 1.1) může pomoci správně načasovat referenci k nefrologovi, vždy při poklesu GFR < 0,5 ml/s nebo dříve při přítomnosti albuminurie.

Určení konečného stadia základního onemocnění, optimální načasování transplantace ledviny

Vyšetření GFR a albuminurie by mělo být prováděno minimálně jednou za rok. Čím je pacient ve vyšší kategorii CKD, tím by vyšetření funkce ledvin mělo být častější. Od stadia CKD G3b minimálně 2krát ročně, pacienti ve stadiu CKD G5 by měli být vyšetřeni každé 3 měsíce.

Jak bylo zmíněno výše, pacient by měl být předán do specializované nefrologické péče při poklesu GFR < 0,5 ml/s nebo dříve při přítomnosti albuminurie (viz tab. 1.1), nejpozději jeden rok před předpokládaným zahájením léčby náhrady funkce ledvin. Včasné předání do péče nefrologa umožňuje pacientovi akceptovat novou situaci, ztotožnit se s ní a být optimálně edukován o možnostech léčby.

Na základě KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) doporučení z roku 2015 by měla být zahájena edukace při poklesu GFR < 0,5 ml/s/1,73 m^2. Metodou volby léčby ESRD je transplantace ledviny. Úspěšná transplantace ledviny v porovnání s dialyzační léčbou výrazně zvyšuje kvalitu života a snižuje riziko smrti u většiny pacientů s ESRD. Nejlepší výsledky poskytuje transplantace před nutností zahájení dialyzační léčby (tzv. preemptivní) od žijícího dárce. Včasná edukace poskytuje pacientovi čas na vyhledání žijícího dárce a jeho vyšetření. Přesná hodnota GFR, kdy by měla být transplantace od žijícího dárce provedena, není s jistotou známa. Pacienti by neměli být transplantováni, dokud nedošlo k nezvratnému selhání jejich vlastní funkce, ale neměli by již trpět uremickou symptomatologií. V České republice je prováděna preemptivní transplantace ledviny při poklesu GFR pod 0,2 ml/s/1,73 m^2. Vlastní načasování je ovlivněno vyšetřením dárce, rychlostí progrese renálního onemocnění u příjemce a klinickým stavem pacienta.

Pokud nemá pacient žijícího dárce a nejsou u něj shledány kontraindikace k transplantaci, může být při poklesu GFR ≤ 0,17 ml/s/1,73 m^2 nebo při předpokládané nutnosti zahájení dialyzační léčby do 3 měsíců zařazen na čekací listinu k preemptivní transplantaci od zemřelého dárce. Dialyzační léčba k překlenutí časového období do transplantace nebo u polymorbidních pacientů, u nichž je z nějakého důvodu transplantace ledviny kontraindikována, je možná metodou hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy.

1.1.3 Metody náhrady funkce ledvin, indikace k zahájení dialyzační léčby

Alena Paříková

Kromě upřednostňované transplantace jsou dalšími možnostmi léčby selhání ledvin hemodialýza, peritoneální dialýza a konzervativní léčba.

Co se týče dialyzačních metod, obě metody mají srovnatelné výsledky. Sedmdesát až 80 % pacientů nemá medicínské kontraindikace ani pro jednu z metod a pacient by si měl vybrat metodu na základě vlastní preference. U pacientů, u nichž není dialyzační léčba indikována, zvláště u pacientů starých a terminálně nemocných, je na místě konzervativní léčba ESRD.

K provedení hemodialýzy je nutný cévní přístup. K dlouhodobé dialyzační léčbě je nejvhodnější arteriovenózní zkrat, nativní nebo syntetický. Před vlastním použitím je nutné zkrat nechat „vyzrát“, což trvá 6–8 týdnů, po které není možné spojku používat. Proto je potřeba pacienta včas referovat k cévnímu chirurgovi, aby byl zkrat vytvořen s dostatečným předstihem před nutností zahájení dialýzy. V ideálním případě by měl být pacient odeslán k založení shuntu při poklesu GFR < 0,3–0,4 ml/s/1,73 m^2.

Peritoneální dialyzační katétr pro peritoneální dialýzu je možné používat v nutných případech bezprostředně po implantaci. Nicméně, vzhledem k minimalizaci rizika tekutinového leaku je vhodné se zahájením dialýzy vyčkat 2–3 týdny po implantaci. Katétr, pomocí něhož si pacienti napouštějí a vypouštějí dialyzačního roztok několikrát denně, je implantován do dutiny břišní.

Kromě hemodialýzy v dialyzačních centrech je v současnosti možná domácí hemodialyzační léčba. Při peritoneální dialýze si pacient provádí výměny sám a do centra dochází na ambulantní kontroly jednou za 6–8 týdnů.

Indikací k zahájení dialyzační léčby je v současné době v první řadě klinický stav pacienta, tj. uremická symptomatologie (anorexie, váhový úbytek, perikarditida, pleuritida, nauzea, dyspeptické obtíže, encefalopatie, koagulopatie), hyperhydratace, hypertenze, iontová dysbalance, poruchy acidobazické rovnováhy, které již nelze ovlivnit konzervativní terapií. Pokud je pacient v klinicky dobrém stavu, lze zahájení dialýzy odkládat až k hodnotám GFR < 0,08 ml/s/1,73 m^2. Včasné zahájení dialyzační léčby při GFR > 0,17 ml/s/1,73 m^2 nejenže přežívání dialyzovaných pacientů nezlepšuje, ale jeho dopad je spíše negativní.

DŮLEŽITÉ

Metodou volby léčby konečného selhání ledvin je preemptivní transplantace ledviny od žijícího dárce.

Dialyzační léčba k překlenutí časového období do transplantace nebo u pacientů nevhodných k transplantaci ledviny, je možná metodou hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy.

Po založení nativního arteriovenózního zkratu je vhodné počkat 6–8 týdnů, po implantaci peritoneálního katétru 2–3 týdny. Důležité je včas pacienta referovat k nefrologovi, cévnímu chirurgovi.

Indikací k zahájení dialyzační léčby je klinický stav pacienta nebo pokles GFR < 0,08 ml/s/1,73 m^2.

1.1.4 Indikace k transplantaci ledviny

*Alena Pařík*ová

Jak již bylo zmíněno výše, transplantace je metodou volby pro většiny pacientů s ESRD. Nicméně, ne všichni pacienti jsou pro ni vhodní. Nefrolog provede základní vyšetření a rozhodne, zda a kdy pacienta referovat do transplantačního centra.

Nejlepší výsledky mají pacienti, u nichž je provedena transplantace ještě před zahájením pravidelné dialyzační léčby (preemptivní transplantace). Po zahájení pravidelného dialyzačního programu výsledky transplantace klesají s délkou dialyzační léčby. Proto je velmi důležité pacienta referovat do transplantačního centra co nejdříve. Na druhou stranu je srovnatelně důležitá jistota, že u pacienta není pravděpodobná reparace funkce ledvin a kandidát na transplantaci je v terminálním stadiu CKD. U malého množství pacientů prezentujících se s předpokládaným ESRD může po stabilizaci stavu dojít k reparaci funkce (vaskulární nefroskleróza, intersticiální nefritida). Při znalosti základní choroby (např. diabetická nefropatie jako komplikace DM 1. typu od určitého stadia progreduje neúprosně bez ohledu na kompenzaci diabetu) nefrolog může odhadnout rychlost poklesu funkce ledvin a ve správný okamžik

pacienta odeslat do transplantačního centra. Je nutné podotknout, že průměrná čekací doba na transplantaci od zemřelého dárce se pohybuje v závislosti na krevní skupině pacienta okolo 1 roku.

Všeobecně by pacienti s CKD G3 a G4 měli být odesláni k nefrologovi a pacienti s CKD G4 by měli být ošetřujícím nefrologem referováni do transplantačního centra, i pokud není zcela jasné, zda jsou vhodní kandidáti transplantace. Vždy by pacienti měli být primárně vyzváni k hledání žijícího dárce. Pokud ho nenajdou, je vhodné je co nejdříve vyšetřit a zařadit na čekací listinu od zemřelého dárce. Platí, že je lépe pacienta referovat příliš brzy než příliš pozdě.

DŮLEŽITÉ

Pacient by měl být včas referován do transplantačního centra k posouzení možnosti transplantace (CKD G4). Je lépe pacienta referovat příliš brzy než příliš pozdě.

1.1.5 Kontraindikace k transplantaci ledviny

Janka Slatinská

V roce 2016 bylo v České republice dialyzováno 6739 pacientů, z nich 504 bylo zařazeno na čekací listinu k transplantaci ledviny a z nich 418 podstoupilo transplantaci ledviny od kadaverózního dárce. Z výše uvedeného vyplývá, že v České republice je na čekací listině zařazeno pouze 7,5 % dialyzované populace.

Není to málo? Jsou naši pacienti tak nemocní, že nemohou být indikováni k transplantaci ledviny? Je známo, že mortalita pacientů v dialyzační léčbě převyšuje mortalitu pacientů na čekací listině k transplantaci ledviny (17,8 % vs. 2,8 %, ČR 2016). Z části je tento nepoměr dán selekcí mladších a zdravějších pacientů podstupujících transplantaci a z části retencí starších a polymorbidnějších pacientů na dialýze. Zásadní zůstává, že úspěšná transplantace ledviny významně snižuje mortalitu pacientů a zlepšuje jejich kvalitu života ve srovnání s dialýzou.

Kontraindikace k transplantaci ledviny se liší mezi jednotlivými transplantačními centry a mění se í v čase. Zatímco v sedmdesátých letech 20. století představoval věk nad 55 let, diabetes mellitus či anamnéza krvácení do zažívacího traktu kontraindikaci k transplantaci ledviny, nové léčebné možnosti a zkvalitnění zdravotní péče umožnily v současné době i těmto pacientům přístup k transplantaci. Ani kalendářní věk pacienta sám o sobě nepředstavuje důvod k nezařazení na čekací listinu.

V zásadě platí, že na čekací listinu by neměl být zařazen pacient s omezenou předpokládanou délkou života méně než 1–3 roky. Kandidáty transplantace ledviny se nemohou stát pacienti, kteří nemohou být léčeni imunosupresivní terapií vzhledem k základní diagnóze nebo z důvodu chronické infekce. Naopak k transplantaci ledviny bychom měli zvážit každého pacienta, u kterého lze očekávat potenciální přínos transplantace převyšující její riziko.

Absolutních kontraindikací k transplantaci ledviny je relativně málo. Jedná se především o nevyléčené malignity (s výjimkou nemelanomových kožních tumorů). Pacienti mohou být zařazeni k transplantaci po vyléčení malignity a uplynutí variabilní

tzv. „tumor-free“ (viz kap. 7.4 Malignity po transplantaci) periody v závislosti na typu nádoru, jeho závažnosti a rizika rekurence. Na čekací listinu nemůže být zařazen pacient s aktivní infekcí (invazivní bakteriální, mykotická, mykobakteriová infekce). Přístup k virovým infekcím (hepatitida B, C, HIV) se v poslední době změnil vzhledem k možnostem účinné antivirové léčby a poznatku, že za určitých podmínek (jako např. absence pokročilé fibrózy či jaterní cirhózy u hepatitidy) je přežívání těchto pacientů po transplantaci lepší než na dialýze.

Problémem může být pokročilá generalizovaná ateroskleróza, těžké neřešitelné aterosklerotické postižení koronárního řečiště či periferních tepen dolních končetin, velké nerekonstruovatelné aneurysma či závažné obliterující postižení ilických tepen. Transplantační chirurg pak může kontraindikovat pacienta k transplantaci ledviny z důvodu ohrožení vytvoření účinné cévní anastomózy a zabezpečení adekvátní perfuze transplantované ledviny.

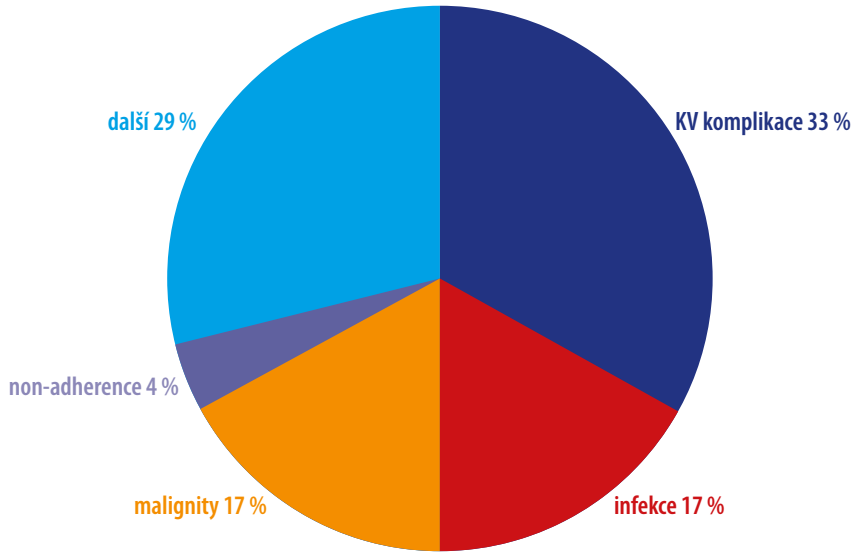
Kontraindikaci k transplantaci ledviny představuje obezita s BMI nad 35. V našem transplantačním centru doporučujeme obézním pacientům cílený váhový úbytek, nejlépe pod dohledem odborníků tak, aby nedošlo k úbytku svalové hmoty (viz kap. 7.3 Obezita po transplantaci).

Terminální jaterní onemocnění, refrakterní srdeční selhání či chronické respirační selhání představují kontraindikaci k samostatné transplantaci ledviny, nicméně tito pacienti se mohou stát kandidáty kombinované transplantace (ledvina + játra, ledvina + srdce, ev. plíce).

Pacienti s aktivní alkoholovou nebo drogovou závislostí nejsou vhodnými kandidáty transplantace vzhledem k riziku non-compliance. V klinické praxi bývá někdy obtížné zhodnotit vhodnost transplantace u pacienta nespolupracujícího v dialyzační léčbě. Rozlišit nespolupráci z důvodu chronického stresu spojeného s dialyzační procedurou nebo z důvodu poruchy osobnosti či jiného psychiatrického onemocnění by měl dialyzační lékař spolu s psychiatrem, psychologem, rodinnými příslušníky, sociálním pracovníkem a transplantologem.

Mezi relativní kontraindikace transplantace se může řadit časná ztráta štěpu u předchozích transplantací pro refrakterní rejekci či rekurenci základního onemocnění (FSGS, aHUS), těžké anomálie močových cest a porucha evakuace močového měchýře, chronická onemocnění trávicího traktu (chronická pankreatitida, symptomatická cholecystolitiáza) a jiné medicinské důvody, které by do vyřešení mohly bránit úspěšné transplantaci ledviny a významně zkracovat přežití transplantované ledviny. Vždy záleží na zkušenostech a na aktuálních medicínských možnostech jednotlivých transplantačních center.

Polymorbidita pacientů s chronickým onemocněním ledvin zásadně ovlivňuje výsledky transplantace. Úmrtí nemocných s funkční transplantovanou ledvinou v krátkém časovém období po transplantaci představuje závažný problém pro indikující transplantační tým. Důvodem úmrtí s funkčním štěpem jsou nejčastěji kardiovaskulární komplikace, infekce a malignity (obr. 1.1). Ztráta transplantovaného orgánu nesprávnou alokací znevýhodňuje příjemce, kteří by z daného orgánu mohli profitovat v dlouhodobém horizontu. Na druhé straně má každá kontraindikace k transplantaci ledviny závažný dopad na osud nemocného. Proto musí být rozhodnutí jasně a rozumně zdůvodněno a provedeno na základě diskuse multioborového transplantačního týmu.



Obr. 1.1 *Příčiny úmrtí nemocných s funkční transplantovanou ledvinou (databáze United States Renal Data System (USRDS) 2017)*

DŮLEŽITÉ

Absolutní kontraindikace k transplantaci ledviny

- nevyřešená malignita
- aktivní infekce
- terminální jaterní onemocnění
- refrakterní srdeční selhání a ischemická choroba srdeční bez možnosti revaskularizace
- chronické respirační selhání
- těžké neřešitelné aterosklerotické postižení periferních tepen
- polymorbidita s odhadem životní prognózy méně než 1–3 roky
- neschopnost spolupráce
- aktivní alkoholová nebo drogová závislost
- morbidní obezita (BMI > 35)

1.1.6 Vyšetření potřebná k zařazení do čekací listiny k transplantaci ledviny

Silvie Rajnochová Bloudíčková

Předtransplantační vyšetření je základem pro zařazení pacienta do čekací listiny (WL) k transplantaci ledviny. Jeho cílem je:

- detekovat preexistující přidružená onemocnění, která by mohla výsledek transplantace (přežívání nemocného anebo štěpu) negativně ovlivnit, a popř. tyto komorbidity řešit tak, aby pacient mohl být do WL zařazen
- posouzení rizik dlouhodobé imunosupresivní léčby
- posouzení technické stránky transplantace

Vyšetřovací algoritmus

Každé transplantační centrum (TC) má stanoven svůj algoritmus předtransplantačního vyšetření, který musí kandidát transplantace absolvovat. V praxi to může znamenat, že pacient splňující kritéria pro zařazení do čekací listiny v jednom TC nemusí tato kritéria splňovat v jiném TC. Jako kandidát transplantace má být zvažován každý pacient s nezvratným selháním ledvin, jenž nemá absolutní kontraindikaci. Proces jeho zařazení do WL následně probíhá v součinnosti ošetřujícího nefrologa, resp. dialyzačního střediska a TC. Pacient je vyšetřen dle požadavků příslušného TC nefrologem (příp. ve spolupráci s praktickým lékařem) a poté je referován spolu se souhrnnou lékařskou zprávou do TC. V TC je na základě ambulantního vyšetření nefrologem a transplantačním chirurgem posouzena transplantabilita nemocného a rozhodnuto o jeho zařazení či nezařazení do WL.

Algoritmus předtransplantačního vyšetření vychází z doporučení společností ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) a AST (American Society of Transplantation). Základní vyšetření zahrnuje fyzikální a laboratorní nálezy a standardní odběr podrobné anamnézy se zvláštním přihlédnutím k rizikovým faktorům potencionálního příjemce, jako je psychosociální zázemí, věk, stav výživy a funkčních rezerv, možná senzitizace (předchozí krevní transfuze, těhotenství či transplantace) (tab. 1.2). Cíleným vyšetřením se zaměřujeme na přidružená onemocnění s cílem stanovit potencionální individuální rizika plynoucí z transplantace.

Tab. 1.2 *Základní vyšetření potřebné ke zvážení zařazení pacienta k transplantaci ledviny (pokračování na další straně)*

Základní vyšetření před transplantací ledviny
krevní skupina
laboratorní vyšetření (biochemie, koagulace, krevní obraz, močový sediment)
EKG
ECHO
SKG (≥ 40 let věku)
USG břicha
stolice na okultní krvácení

Základní vyšetření před transplantací ledviny
TBC Quantiferon
infekční imunita (markery hepatitid, HIV, TPLA, RRR, CMV, EBV)
trombofilní stav (vyšetření mutací pro f. II/protrombin a f. V/Leiden)
muži – PSA
ženy – gynekologie, mamografie
imunologická vyšetření (po schválení kandidáta k transplantaci)

CMV – cytomegalovirus; EBV – virus Ebsteina-Barrové; ECHO – echokardiografie; EKG – elektrokardiogram; PSA – prostata specifický antigen; RRR – rychlá reaginová reakce, screeningový test na syfilis; SKG – selektivní koronarografie; TBC – tuberkulóza; TPLA – latex aglutinační test na *Treponema pallidum*; USG – ultrazvuk

Vyšetření kardiovaskulárního aparátu

Kardiovaskulární (KVS) onemocnění je nejčastější příčinou morbidity a mortality u nemocných s nezvratným selháním ledvin léčených jak dialýzou, tak transplantací. Důvodem je přítomnost aterosklerotických změn podmíněných akcelerovanou aterosklerózou a vysoká prevalence přidružených onemocnění, zejména diabetu a hypertenze. Pečlivé vyšetření kardiovaskulárního systému je zásadní nejen u pacientů se známým srdečním onemocněním, ale i u pacientů oligosymptomatických, a to z důvodu vysokého výskytu němé ischemie u této skupiny pacientů potencované dalšími komorbiditami (diabetes, metabolický syndrom). K vyšetření KVS aparátu patří:

- RTG S+P, klidové EKG a ECHO – normální nálezy nevylučují přítomnost anginy pectoris, protože dialyzovaní nemocní obvykle nedosahují takové fyzické aktivity, při které by se mohla manifestovat.
- koronarografie (SKG) – doporučena u nemocných starších 40 let. SKG je klíčová pro detekci aterosklerotického postižení koronárního řečiště, monitoraci jeho progrese a peritransplantační management dle rizika nemocného. Pokud je nález indikován k revaskularizaci myokardu (PCI, CABG), je nutné ji provést ještě před zařazením do čekací listiny.
- Zátěžová neinvazivní vyšetření myokardu (dobutaminové ECHO, bicyklová ergometrie) nejsou vhodná, neboť jejich výpovědní hodnota u dialyzovaných pacientů je zatížena významnou falešnou negativitou i pozitivitou (senzitivita 0,37–0,71, specificita 0,63–0,89). Při ergometrickém vyšetření nemocní nedosáhnou požadované zátěže, aby byl test diagnosticky výtěžný.

K podrobnějšímu vyšetření periferního cévního řečiště přistupujeme u starších nemocných, diabetiků, u pacientů se známkami generalizované aterosklerózy (anamnéza tranzitorní ischemické ataky (TIA), cévní mozkové příhody (CMP), ischemické choroby dolních končetin (ICHD, prodělaná revaskularizace) či na základě nálezu při klinickém vyšetření (šelest nad karotidami, nepřítomnost periferních pulzací). Vyšetření zahrnuje:

- USG karotid
- USG vertebrálních tepen
- USG tepen pánve a dolních končetin

V případě suspektního USG nálezu je nutné doplnit:
- CT angiografii k verifikaci hemodynamické významnosti stenózy
- neurologické vyšetření
- vyšetření cévním chirurgem

Cévní chirurg pak na základě všech nálezů následně rozhodne, zda je možné pacienta do WL zařadit bezodkladně, či je nutné provést revaskularizaci cévního řečiště před zařazením do WL (endarterektomie, perkutánní transluminální angioplastika (PTA)), popř. v jedné době s transplantací (např. aortobifemorální bypass).

Vyloučení infekčních fokusů

Sanace aktivního infekčního onemocnění je další podmínkou pro zařazení pacienta do WL. Standardem je sérologické vyšetření:
- CMV, EBV – znalost sérologického stavu příjemce je nezbytná pro peritransplantační a potransplantační management
- syfilis (TPLA, RRR)
- HIV
- hepatitida B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV) – chronické infekce jako hepatitida B a C, HIV nejsou již překážkou transplantace, pokud je dosaženo trvalé virologické odpovědi (negativní viremie) a pokud nejsou přítomna jiná orgánová postižení (např. dekompenzovaná jaterní cirhóza)
- TBC (Quantiferon) – v případě pozitivity je nutné doplnit pneumologické vyšetření k vyloučení aktivní TBC. Latentní TBC není překážkou zařazení do WL, pokud je zahájena chemoprofylaxe izoniazidem (ev. benemicinem). Zásadní je celková doba léčby 9 měsíců, která může být dokončena i po transplantaci.

Specifickou problematiku představují chronické či recidivující infekce močových cest, které je nutné řešit individuálně v součinnosti nefrologa, urologa a transplantačního chirurga.

Obvyklým požadavkem TC je také předtransplantační stomatologická sanace na základě panoramatického snímku.

Onkologický screening

Pacienti po transplantaci ledviny léčení dlouhodobou imunosupresí jsou ve větším riziku výskytu *de novo* vzniklého nádorového onemocnění či jeho recidivy, která je spojena se zvýšenou mortalitou. Proto k základním předtransplantačním vyšetřením patří běžně užívaný onkologický screening, který se má provádět jednou ročně (mammografie 2krát ročně). Onkologický screening zahrnuje:
- USG břicha
- stolici na okultní krvácení
- u mužů PSA se stanovením poměru PSA/fPSA
- u žen gynekologické a mammografické vyšetření

Teprve v případě pozitivního nálezu je indikováno podrobnější vyšetření (endoskopie gastrointestinálního traktu, CT apod.).

U pacienta s pozitivní anamnézou maligního onemocnění je podmínkou dodržení tzv. tumor-free periody (celková délka trvající remise nádorového onemocnění) (viz kap. 7.4 Malignity po transplantaci), která se stanovuje individuálně v závislosti na míře rizika jeho recidivy po transplantaci. Neexistují žádná univerzální doporučení a každé TC posuzuje takového kandidáta transplantace individuálně na základě znalosti podrobné anamnézy a aktuálního restagingu. Cílem je minimalizace rizika recidivy nádorového onemocnění po transplantaci. Je důležité si zároveň uvědomit, že neúměrné prodlužování tumor-free periody není stoprocentní zárukou udržení remise onemocnění po transplantaci. Naopak zvyšuje riziko vzniku či progrese komorbidit asociovaných s nezvratným selháním ledvin, jež pak mohou být důvodem kontraindikace transplantace.

Imunologické vyšetření

Každý kandidát transplantace musí mít vyšetřeno:

- krevní skupinu
- **typizaci HLA** (viz kap. 2.1 Základní imunologická vyšetření před transplantací) (hlavní histokompatibilní systém) – standardně se DNA metodikou stanovují HLA antigeny v lokusech A, B, DR (příp. C, DQ, DP u rizikových pacientů)
- **PRA** (panel reaktivních protilátek) – stanovení přítomnosti sérových protilátek proti testovaným HLA antigenům pomocí CDC (komplement – dependentní mikrolymfocytotoxické) metodiky, přičemž složení testovaných antigenů musí mít složení odpovídající frekvenci v dané populaci. PRA odráží míru senzitizace nemocného a vyšetření se provádí při zařazení do WL (popř. před plánovanou transplantací ledviny od žijícího dárce) a poté 4krát ročně (á 3 měsíce) u každého nemocného zařazeného do WL.
- **autologní křížová zkouška** (tzv. autologní crossmatch) – vyšetření se provádí vždy před zařazením do WL či před plánovanou transplantací ledviny od žijícího dárce. Při podezření na falešnou pozitivitu CDC crossmatche způsobené auto-IgM protilátkami se test provádí s přidáním DTT, který inaktivuje IgM pentamer.
- **anti-HLA protilátky** – pomocí metodiky pevné fáze (LUMINEX) je fluorescencí detekována přítomnost protilátek a jejich intenzita proti konkrétním HLA antigenům. Vyšetření se provádí vždy před zařazením do WL a poté jednou ročně, pokud není realizována transplantace, a před plánovanou transplantací od žijícího dárce.

Všechna vyšetření (s výjimkou krevní skupiny) se provádějí ve specializovaných HLA laboratořích jednotlivých TC.

DŮLEŽITÉ

Cílem předtransplantačního vyšetření je detekovat preexistující přidružená onemocnění, posoudit riziko dlouhodobé imunosupresivní léčby a technickou stránku transplantace.

Normální nálezy nevylučují přítomnost anginy pectoris, protože dialyzovaní nemocní obvykle nedosahují takové fyzické aktivity, při které by se mohla manifestovat. Zátěžová neinvazivní vyšetření myokardu nejsou u pacientů s konečným selháním ledvin vhodná.

Koronarografie je doporučena u nemocných starších 40 let. Pokud je nález indikován k revaskularizaci myokardu, je nutné ji provést ještě před zařazením do čekací listiny.

Sanace aktivního infekčního onemocnění je podmínkou pro zařazení pacienta do WL.

U pacienta s pozitivní anamnézou maligního onemocnění je nutné dodržet tzv. tumor-free periodu. Neúměrné prodlužování tumor-free periody není zárukou udržení remise onemocnění po transplantaci a zvyšuje riziko vzniku či progrese komorbidit.

1.1.7 Sledování pacienta zařazeného do čekací listiny k transplantaci ledviny

Silvie Rajnochová Bloudíčková

Hlavní snahou péče o pacienta s nezvratným selháním ledvin je realizace preemptivní transplantace, optimálně od žijícího dárce. Předpokladem je včasná reference a následná dispenzarizace nemocného ve specializované nefrologické ambulanci a jeho podrobná edukace o všech možnostech náhrady funkce ledvin. V případě záchytu pacienta již ve fázi terminálního selhání ledvin s nutností zahájení pravidelné dialyzační léčby (PDL) je cílem realizovat transplantaci co nejdříve, neboť délka předtransplantační PDL je zásadním prognostickým faktorem úspěšné transplantace. Pokud pacient splňuje kritéria pro transplantaci a je zařazen do čekací listiny, je nezbytné jeho klinický stav pravidelně přešetřovat s cílem raného záchytu potencionálních komorbidit, především kardiovaskulárních, které by mohly být překážkou transplantace.

Doporučená vyšetření kandidáta a čekatele transplantace ledviny

Tato vyšetření jsou nejčastěji realizována na doporučení specialisty – nefrologa, v součinnosti se spádovým nefrologem a praktickým lékařem. Nezbytná vyšetření kandidáta transplantace jsou uvedena výše. Nejsou definována doporučení, která by specifikovala opakování vyšetření u pacientů již zařazených do čekací listiny. Obvykle je však požadováno provádění ročního onkoscreeningu (RTG S+P, USG břicha, stolice na OK) a pravidelného vyšetření kardiovaskulárního aparátu jako klidové EKG, ECHO a jednou za 2–3 roky SKG. U rizikových pacientů s difuzním aterosklerotickým postižením koronárního řečiště a u pacientů s provedenou revaskularizací myokardu by měla být SKG provedena po 1 roce. Případná další vyšetření (individuálně dle kandidáta transplantace) jsou indikována na základě doporučení transplantačního centra. Aktualizovaná vyšetření pak slouží k opětovnému posouzení transplantability nemocného.

DŮLEŽITÉ

Po zařazení pacienta do WL je potřebné každoročně provádět onkoscreening a vyšetření kardiovaskulárního aparátu s cílem raného záchytu potencionálních kontraindikací k transplantaci.

1.1.8 Čekací listina

Silvie Rajnochová Bloudíčková

Čekací listina (waiting list – WL) pro příjemce všech orgánů v České republice je spravována nezávislým orgánem – Koordinačním střediskem transplantací (KST). Čekací listina představuje seznam pacientů, kteří splňují kritéria pro transplantaci. Vyjma nezvratného selhání ledvin je zásadní celkový stav nemocného umožňující s minimálním rizikem podstoupit nejen operační výkon v celkové anestezii, ale i dlouhodobou imunosupresivní léčbu. Schválení zařazení do čekací listiny je pak v kompetenci příslušného transplantačního centra. Čekací listina není pořadníkem, ale aktivním seznamem potencionálních kandidátů transplantace, kdy je příslušný orgán alokován na základě nejlepší biologické shody. Kandidát transplantace může být zařazen ve WL ve stavu „aktivně zařazený", kdy aktivně figuruje při každé nabídce dárce, či ve stavu „dočasně vyřazený". V této situaci pacient není součástí aktivního výběru z důvodu přítomnosti faktoru, který transplantaci aktuálně znemožňuje. Pokud je vyřešen důvod dočasného vyřazení, lze nemocného opětovně zařadit do aktivního pořadí ve WL. Pokud důvod vyřazení trvá a nelze jej řešit, pacient se z čekací listiny vyřazuje trvale.

Čekací doba, mortalita

Čekací doba na transplantaci se liší dle typu orgánu a dle země. V České republice je čekací doba pro transplantaci ledviny, v porovnání s evropskými zeměmi i USA, velice krátká a pohybuje se průměrně okolo 12 měsíců. I přesto však mnozí nemocní čekají mnohem déle, a proto lze předpokládat, že se jejich zdravotní stav v čase mění. Tyto změny pak mohou být i trvalou překážkou transplantace. Nejčastějšími příčinami morbidity a mortality nemocných s nezvratným selháním ledvin léčených dialýzou jsou komplikace kardiovaskulární (40 %), infekční (25 %) a malignity (9 %). Délka dialyzační léčby pak prokazatelně akceleruje manifestaci těchto komplikací, a proto má být maximální snahou preemptivní zařazení nemocného do WL s cílem realizace preemptivní transplantace ledviny od zemřelého dárce, pokud není možné realizovat transplantaci od dárce žijícího.

DŮLEŽITÉ

Průměrná čekací doba na transplantaci ledviny od zemřelého dárce v České republice je 12 měsíců.

Pacienta je možné zařadit do čekací listiny k preemptivní transplantaci ledviny od zemřelého dárce již před zahájením dialyzační terapie.

1.1.9 Pravidla pro alokaci ledvin v České republice

Silvie Rajnochová Bloudíčková

Alokace orgánů je v České republice řízena v transplantačních centrech nezávislým orgánem – Koordinačním střediskem transplantací (KST), jehož činnost a náplň je definována tzv. Transplantačním zákonem (285/2002 Sb.). KST provádí výběr nejvhodnějších příjemců pro konkrétní odebraný orgán z Národního registru osob čekajících na transplantaci orgánů na základě jasně definovaného algoritmu. Systém alokace orgánů je upraven stejným zákonem a jeho cílem je nabídnout orgán čekateli, jenž má nejvyšší pravděpodobnost dlouhodobého uchování jeho funkce či jehož doba čekání je z různých medicínských důvodů limitovaná.

Alokace ledvin

V současné době je pro alokaci ledvin nezbytná znalost:

- **krevní skupiny** – alokace se provádí na základě shody v krevní skupině mezi dárcem a příjemcem
- **HLA antigenů** – míra HLA shody mezi dárcem a příjemcem hraje zásadní roli v dlouhodobém přežívání příjemců a štěpů. Míra shody/neshody je definována tzv. indexem kompatibility.
- **hladiny cytotoxických protilátek, tzv. panel reaktivních protilátek (PRA)** – určuje míru senzitizace nemocného. Vysoce senzitizovaní nemocní, kteří jsou v čekací listině zařazení v normálním pořadí, jsou pak ve výběru upřednostňováni z důvodu vyšší pravděpodobnosti dlouhodobého čekání na vhodného dárce.
- **doby registrace v čekací listině** – pro alokaci je zásadní doba tzv. aktivního čekání a uplatňuje se u pacientů čekajících déle než 3 roky (tzv. dlouhodobě čekající), kteří jsou pak ve výběru zvýhodněni
- **medicínské naléhavosti transplantace** – pacienti jsou zařazováni do čekací listiny v pořadí
  - urgentním (v akutním ohrožení života)
  - zvláštním (např. ke kombinované transplantaci, s již transplantovaným funkčním orgánem, s významnou urologickou komplikací)
  - normálním
  - alokace ledvin dětským příjemcům probíhá přednostně
- **křížové zkoušky (crossmatch)** – slouží k ověření přítomnosti protilátek v séru příjemce proti konkrétnímu dárci. Tento test se provádí povinně před každou transplantací ledviny a jeho negativita, tj. nepřítomnost preexistujících protilátek, je podmínkou transplantace.
- **bilance mezi transplantačními centry** – v případě převyšování počtu odebraných ledvin nad transplantovanými jsou nemocní tohoto TC ve výběru upřednostněni

DŮLEŽITÉ

Pro alokaci ledvin v České republice je nezbytná znalost krevní skupiny, HLA antigenů, hladiny cytotoxických protilátek, doby registrace v čekací listině, medicínské naléhavosti transplantace, křížové zkoušky a bilance mezi transplantačními centry.

1.1.10 Dárce ledviny

Silvie Rajnochová Bloudíčková

V současné době existují tři kategorie dárců orgánů:
1. dárce žijící (LD – living donor)
2. dárce se smrtí mozku a bijícím srdcem (DBD – donor after brain death)
3. dárce s nezvratnou zástavou oběhu (DCD – donor after circulatory death)

V České republice platné právní předpisy umožňují odběr orgánů u dárců všech uvedených kategorií.

Žijící dárce

Transplantace ledviny od žijícího dárce je v současnosti nejvýhodnější metodou léčby nezvratného selhání ledvin, neboť dlouhodobé přežívání pacientů a štěpů je jednoznačně lepší v porovnání s transplantací ledviny od dárce zemřelého. Další nespornou výhodou je možnost načasování transplantace tak, aby byla provedena preemptivně (tj. před zahájením dialýzy), a možnost přípravy příjemce ledviny v případě jeho alosenzitizace. Žijícím dárcem může být kdokoliv, kdo splňuje medicínská kritéria a k dárcovství dává dobrovolný souhlas.

Zemřelý (kadaverózní) dárce – DBD, DCD

Zemřelí dárci představují nejrozšířenější typ dárců. V České republice tento typ odběru orgánů vychází z principu předpokládaného souhlasu. U DBD dárce je smrt stanovena na základě objektivního naplnění kritérií smrti mozku, u DCD dárce na základě nezvratné zástavy oběhu, u něhož je prokazatelné těžké poškození mozku neslučitelné se životem, které však nesplňuje kritéria smrti mozku.

Marginální dárce

Nedostatek orgánů k transplantaci postupně vedl k rozšíření indikačních kritérií u zemřelých dárců (ECD – extended criteria donor). Výsledky těchto transplantací jsou statisticky horší v porovnání s transplantacemi od dárců ideálních, ale jednoznačně zlepšují přežívání i kvalitu života v porovnání s pacienty dialyzovanými či zařazenými v čekací listině. Za ECD dárce považujeme každého dárce staršího 60 let či dárce věku 50–59 let s přítomnými alespoň dvěma rizikovými faktory (hypertenze, CMP jako příčina smrti, sérový kreatinin nad 133 µmol/l před odběrem). K marginálním dárcům řadíme i dětského dárce s hmotností do 10 kg (k transplantaci ledvin *en bloc*) či staršího dárce, jenž je nevhodný k dárcovství jedné ledviny (duální transplantace).

DŮLEŽITÉ

V České republice platí při odběru orgánů od zemřelého dárce princip předpokládaného souhlasu.

Literatura

1. Albugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. Transplant Rev 2014; 28(2): 76–83.
2. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Eng J Med 2010; 363(7): 609–619.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: systematic review. Ann Int Med 2012; 156(11): 785–795.
4. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrence glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. Clinical Journal of the American Society Nephrology 2008; 3(Suppl 3): 800–807.
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 1–150.
6. Kieslichová E, et al. Dárci orgánů. Praha: Maxdorf 2015.
7. Lentine K, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. Circulation 2012; 126(5): 617–663.
8. Lim WH, Badve SV, Wong G, et al. Long term allograft and patient outcomes of kidney transplant recipients with and without incidence of cancer – a population cohort study. Oncotarget 2017; 8(44): 77771–77782.
9. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002; 74(10): 1377–1381.
10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis 2015; 66(5): 884–930.
11. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplantation 2007; 83(8): 1069–1074.
12. Registr dialyzovaných pacientů ČNS, www.nefrol.cz
13. Viklický O, Janoušek L, Baláž P, et al. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada Publishing 2008.
14. Wang JH, Kasiske BL. Screening and management of pretransplant cardiovascular disease. Curr Opin Hypert Nephrol 2010; 19(6): 586–591.
15. Wolfe R, Ashby V, Milford E, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first deceased-donor transplant. N Engl J Med 1999; 341(23): 1725–1730.
16. www.eurotransplant.com
17. www.kst.cz
18. www.nefrol.cz/odbornici/dialyzační-statistika
19. www.usrds.org

1.2 Před transplantací jater

Pavel Trunečka

1.2.1 Rozpoznání pacienta s onemocněním jater

Velká část chronických jaterních onemocnění probíhá dlouhou dobu bezpříznakově a takto nemocní jsou často rozpoznáváni až při hospitalizaci pro známky dekompenzace onemocnění (ikterus, zvětšení břicha při ascitu, krvácení z jícnových varixů, manifestní encefalopatie, infekce). Část těchto nemocných je následně po dohodě odeslána do transplantačního centra. V optimálním případě jsou ale pacienti s chronickým onemocněním jater (CLF) dlouhodobě sledováni v ambulanci hepatologa, gastroenterologa či internisty a jejich doporučení do transplantačního centra je výsledkem dokumentovatelné progrese jaterního selhání nebo nálezu malého hepatocelulárního karcinomu (HCC) při jeho depistáži pravidelným sonografickým vyšetřením. Nově zjištěná ložiska u pacientů s chronickou hepatopatií jsou vysoce suspektní z primární rakoviny jater a při jejich ověření kontrastním CT nebo MR vyšetřením mají být tyto pacienti prezentovaní v multidisciplinárním týmu s návazností na program transplantace jater.

Ošetřující spádový lékař by měl krom ikteru a laboratorních známek jaterní choroby (vyšší bilirubin, nízký albumin, prodloužený protrombinový čas, nízký počet destiček a leukocytů) věnovat pozornost i některým dalším příznakům onemocnění jater, jakými jsou zvětšení břicha, poruchy paměti, ztráta libida, sarkopenie, pruritus. Pacient s chronickým onemocněním jater má být sledován odborným lékařem, ideálně hepatologem.

Pacienti s akutním selháním jater (ALF) tvoří až 10 % příjemců, jsou většinou referováni z jednotek intenzivní péče nebo přímo anesteziologicko-resuscitačních oddělení či klinik. Jedná se o urgentní stav zatížený vysokou mortalitou. Pacienti s akutním selháním jater, jehož typickými příznaky jsou náhle vzniklá koagulopatie a encefalopatie bez známého chronického jaterního onemocnění, mají být konzultováni s transplantačním centrem bez zbytečné prodlevy. Závažné případy akutního selhání jater bez apriorní kontraindikace transplantace mají být léčeny v transplantačním centru.

DŮLEŽITÉ

Velká část jaterních onemocnění probíhá dlouho bezpříznakově.

Nemocní s chronickým jaterním onemocněním mají být dlouhodobě sledováni hepatologem.

Pacienti s akutním selháním patří do péče anesteziologa-intenzivisty.

1.2.2 Načasování reference specialistovi

Pacient s progresivním jaterním onemocněním s odhadnutelnou prognózou má být do transplantačního centra odeslán nejpozději 1–2 roky před očekávaným terminálním zhoršením. Posouzení prognózy nebývá snadné, a je proto vhodné, když ošetřující lékař konzultuje pacienta se specialistou transplantačního centra (TC). Velmi orientačně lze říci, že každý nemocný s chronickým onemocněním jater má být konzultován při známkách první dekompenzace jaterní cirhózy (ikterus, encefalopatie, krvácení z jícnových varixů) nebo při vzniku orgánových komplikací (hepatopulmonální syndrom, portopulmonální hypertenze, hepatorenální syndrom, jaterní kardiomyopatie) a samozřejmě při nálezu ložiska suspektního z hepatocelulárního karcinomu. Pacienti ve funkční třídě Child-Pugh B (tab. 1.3) nebo s MELD skóre 15 (z angl. Model for End-stage Liver Disease) (Pozn.: Kalkulátor pro stanovení MELD skóre je dostupný na webu, např.: https: //www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-hepatogastroenterologie/pro-lekare/transplantace-jater/kalkulator-meld-skore/a-3144/) by měli být s odborníky TC vždy konzultováni a ve většině takových případů již mohou být vhodnými kandidáty k zařazení na čekací listinu (https: //www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older). Není chybou konzultovat pacienta předčasně, chybou je odeslat pacienta až ve stavu těžké dekompenzace, kdy je bezprostředně ohrožen na životě rychlou progresí jaterního onemocnění nebo komplikacemi portální hypertenze. Nelze pak provést řádné předtransplantační vyšetření a po případném zařazení takto pokročilý pacient vyžaduje zvýšenou urgenci, to znamená, že oddaluje transplantaci již čekajících pacientů. Kromě toho je transplantace pacientů v pokročilé fázi onemocnění zatížena vyšší mortalitou a neporovnatelně vyššími materiálními náklady.

Tab. 1.3 *Turrcoteovo-Childovo skóre v Pughově modifikaci (tzv. Childovo-Pughovo skóre)*

Klinické a biochemické hodnoty	Body za nárůst odchylky		
	1	2	3
stupeň encefalopatie*	nepřítomná	1. a 2.	3. a 4.
ascites	nepřítomný	mírný	střední nebo velký
albumin (g/l)	< 28	28–35	> 35
bilirubin (µmol/l)	< 34	35–51	> 51
bilirubin (pro pacienty s PBC)**	17–68	69–171	> 171

*encefalopatie dle Treye-Davidsona, **primární biliární cholangitida
třída A: 5–6 bodů, B: 7–9 bodů, C: 10–15 bodů

Zvláštní skupinou jsou pacienti s akutním selháním jater nasedající na chronické onemocnění (acute on chronic liver failure – ACLF). Ti vyžadují urgentní přístup, hospitalizaci na ARO, rychlé vyšetření a případné zařazení a transplantaci po stabilizaci stavu. Nemocní s ACLF kladou vysoké nároky na celou infrastrukturu programu. Řada z nich ale mohla být referována v časnějším období vývoje onemocnění, u některých

se však prudké zhoršení objevilo ve stabilizovaném stavu neočekávaně. V případě akutního selhání jater je třeba transplantační centrum kontaktovat neprodleně. Ve všech případech akutních i chronických chorob jater platí, že pozdní reference do transplantačního centra ohrožuje pacienty podstatně více, než „zbytečná" předčasná konzultace.

DŮLEŽITÉ

Pacient s chronickým jaterním onemocněním má být sledován hepatologem a screenován na HCC sonograficky v šestiměsíčních intervalech.

Reference do TC má u chronických jaterních chorob proběhnout při známkách dekompenzace, nebo při dosažení MELD skóre 15 nebo ve funkční třídě Child-Pugh B.

U pacientů s akutním selháním jater nebo s akutním selháním jater nasedající na chronické (ACLF) je třeba TC kontaktovat bez prodlevy.

Pozdní reference do transplantačního centra ohrožuje pacienty podstatně více než „zbytečná" předčasná konzultace.

1.2.3 Určení konečného stadia jaterního onemocnění

Konečné stadium jaterního onemocnění (angl. end stage liver disease) je hlavní indikací transplantace jater pro selhání metabolických funkcí jater či pro závažné projevy portální hypertenze. Tito pacienti mají bez transplantace letální prognózu často v řádu měsíců až 1–2 let v případě chronických onemocnění, v řádu dnů v případě akutního selhání. U nádorových onemocnění je transplantace jater indikována jako léčebný postup spojený s nejvyšší pravděpodobností přežití ze všech dostupných metod, a to i v situaci, kdy plné vyléčení nelze zaručit a často ani předpokládat.

1.2.4 Přístrojové metody náhrady jaterních funkcí

Játra jsou životně nezbytným orgánem, jehož funkce se do současnosti nepodařilo plnohodnotně přístrojově nahradit. Klinicky dostupné podpůrné systémy Prométheus nebo Mars neprokázaly při klinickém hodnocení léčby akutního selhání jater prodloužení přežívání pacientů. V některých studiích ale v kombinaci s transplantací jater efekt přinesly. V mnoha centrech jsou tyto metody nahrazovány účinnější léčbou založenou na opakované velkoobjemové výměně plazmy.

V posledních nejméně pěti dekádách lze pozorovat snahy o vývoj přístrojů obsahujících hepatocyty. Tyto bioartificiální systémy pro svou složitost technickou i logistickou stále ještě nedospěly do klinického použití a nelze očekávat, že by se tento stav v dohledné době podstatně zlepšil. Transplantace jater tak zůstává nejspolehlivější léčbou závažných případů ALF.

DŮLEŽITÉ

Jaterní funkce nelze plnohodnotně nahradit. Metody se v nejlepším uplatní jako „bridging“ k transplantaci jater. Bioartificiální systémy nejsou v klinické praxi dostupné.

1.2.5 Indikace k transplantaci jater

V případě **chronického jaterního onemocnění** je pacient k transplantaci indikován v situaci, kdy jeho jednoletá mortalita při konzervativní léčbě je zřetelně vyšší než mortalita pacientů po transplantaci. Tento transplantační benefit začíná být zřetelný u pacientů ve vyšší části funkční třídy Child-Pugh B (8 a 9 bodů) nebo u pacientů s MELD skóre 16 a výše. Kromě situací daných výsledky skórovacích systémů mají vysokou mortalitu pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou, zejména s velkým nebo refrakterním ascitem, se spontánní bakteriální peritonitidou, s hepatorenálním syndromem, po opakovaných krváceních z jícnových varixů, s chronickou portosystémovou encefalopatií, s progredující sarkopenií a pacienti s progresivní kostní chorobou.

U pacientů s **akutním selháním jater** (ALF) je stále v platnosti stanovení prognózy podle King's College kriterií (tab. 1.4). Při jejich splnění má pacient 95% pravděpodobnost úmrtí při konzervativní léčbě. Tato kritéria mají vysokou pozitivní prediktivní, ale nízkou negativní prediktivní hodnotu a je třeba se orientovat i podle dalších ukazatelů. V poslední době se zlepšením intenzivní péče včetně rozšíření přístrojové náhrady jaterních funkcí a léčby výměnami plazmy ve srovnání s předešlými dekádami zřetelně zlepšila prognóza akutního selhání jater. Stále ale platí, že případy akutního selhání jater u pacientů, kteří nemají jednoznačnou kontraindikaci transplantace, by měly být s transplantačním centrem konzultovány neprodleně. V případě progrese stavu nemusí být nemocný s ALF schopen transportu a hrozí letální zakončení.

Tab. 1.4 *Kings' College kritéria k indikaci transplantace jater pro akutní selhání jater (Neves Souza L, de Martino RB, Sanchez-Fueyo A, et al. 2018)*

Příčina selhání	Kritérium
otrava paracetamolem	pH < 7,3 nebo PT > 100 s a S-Cr > 300 μmol/l u nemocných s encefalopatií III. a IV. stupně
ostatní	PT > 100 s nebo tři z následujících kritérií • věk < 10 nebo > 40 let • jaterní selhání při non-A, non-B hepatitidě, halotanové hepatitidě, idiosynkratické lékové reakci • ikterus předcházející o týden jaterní encefalopatii • PT > 50 s • bilirubin > 300 μmol/l

PT – protrombinový čas; S-Cr – sérový kreatinin

Pacienti **s hepatocelulárním karcinomem** jsou indikování dle Milánských kritérií, nebo dle kritérií rozšířených (např. kritéria UC San Francisco) (tab. 1.5). Rozšířená kritéria se nejčastěji aplikují při tzv. „downstaging" v podobě transarteriální chemoembolizace nebo radiofrekvenční ablace. V případě pozitivní odezvy mohou být pacienti zařazeni na čekací listinu jako ostatní kandidáti. V poslední době mohou být po „downstaging" zařazeni i pacienti s větším nádorovým ložiskem, zejména v případě nádorů vzniklých v necirhotických játrech, jak tomu často bývá u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH). HCC je v současnost nejčastější indikací k transplantaci jater.

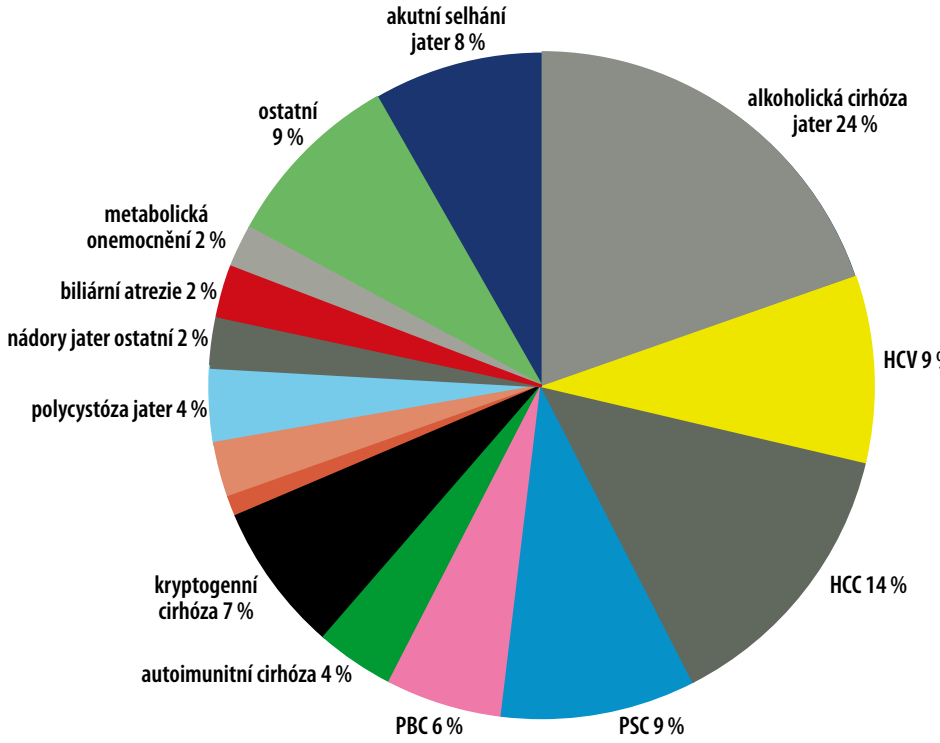
Poměrně častou indikací k izolované transplantaci jater nebo kombinované transplantaci jater a ledvin představuje **polycystická choroba**. Indikace je založena buď na přítomnosti mechanického syndromu při enormní velikosti jater, nebo jsou důvodem opakované septické stavy při infekci cyst.

Přehled o počtu jednotlivých indikací transplantace jater v IKEM poskytuje obrázek 1.2. Zastoupení indikací se ale v průběhu času mění, nyní dominují pacienti s HCC, ubývá nemocných s virovou etiologií. Stabilní je počet indikovaných pro alkoholickou jaterní cirhózu a lze očekávat postupný nárůst indikací pro NASH.

Tab. 1.5 *Indikační kritéria k transplantaci jater pro HCC a pro „downstaging"*

	Solitární ložisko (průměr)	**Maximální počet ložisek jejich max. průměr součet průměrů**	**Poznámka**	**Citace**
Milánská kritéria	5 cm	3 ≤ 3 cm –	bez angioinvaze bez vzdálených metastáz	Mazzaferro 1996
UCSF kritéria	6,5 cm	3 ≤ 4,5 cm součet ≤ 8 cm	bez angioinvaze bez vzdálených metastáz	Yao 2001
kritéria k zahájení „downstagingu"	8 cm	3 ≤ 5 součet ≤ 8 cm	bez angioinvaze bez vzdálených metastáz	Yao 2015

Pohled na proces indikace se může v průběhu času měnit a v některých ohledech může být přístup i centrově-specifický. Bezprostřední kontakt ošetřujícího lékaře s transplantačním centrem je proto nezbytný. V případě indikací pro vzácná nádorová onemocnění nebo vzácné metabolické vady se indikace stanovuje multidisciplinárně s využitím kazuistických zkušeností a analogie s podobnými stavy.



Obr. 1.2 *Indikace k transplantaci jater v IKEM 1995–2018*
HCC – hepatocelulární karcinom; HCV – jaterní cirhóza C; PBC – primární biliární cholangitida; PSC – primární sklerózující cholangitida

DŮLEŽITÉ

Mezi indikace transplantace jater patří:

- chronické selhání jater (indikace dle Childova-Pughova nebo MELD skóre)
- akutní selhání jater (indikace dle King's College kritérií)
- hepatocelulární karcinom (indikace dle Milánských, příp. rozšířených kritérií)
- polycystóza jater s mechanickým syndromem

1.2.6 Kontraindikace k transplantaci jater

Transplantace jater je život zachraňující výkon, který nemá v současnosti alternativu. Tou je konvenční léčba vedoucí k úmrtí v horizontu měsíců až let, v případě akutního selhání jater často pouze dní. Jako taková má tedy transplantace jater jen velmi málo absolutních kontraindikací (tab. 1.6). Tou je především malá naděje na dlouhodobý

úspěch. V posledních letech došlo ke značným změnám v nahlížení na indikace a kontraindikace. Klíčem k rozhodnutí je porovnání benefitu transplantace očekávaného u konkrétního pacienta s benefitem průměrně dosahovaným. Jedná se tedy o poměr mezi očekávanou délkou přežití po úspěšné transplantaci a operačním rizikem v kontextu dynamiky čekací listiny. Tento vztah je rovněž nutné vztáhnout k věku pacienta, protože i malá pravděpodobnost přežití u dítěte může vést k zisku velmi mnoha let přežití v porovnání s pacienty vyšších věkových skupin s větší pravděpodobností úspěchu.

Poslední dekáda přinesla rovněž pojem „marné transplantace“, tj. výkonu, který by již s ohledem k malé naději na úspěch a nákladům (nejen finančním) neměl být proveden. Byly navrženy různé modely, které popisují potransplantační průběh pacienta v závislosti na jeho stavu před transplantací, ale i v závislosti na charakteristice konkrétního dárce orgánů. Vyřazení pacienta z čekací listiny je vždy mimořádně náročný akt.

Tab. 1.6 *Obvyklé kontraindikace transplantace jater*

• multiorgánové selhání nereagující na intenzivní terapii
• sepse mimo kontrolu antibiotické terapie
• přidružená onemocnění nekorigovatelná před nebo po transplantaci limitující významně dlouhodobé přežívání pacienta
• neschopnost či neochota k dlouhodobé spolupráci s potransplantační léčbou
• neovlivnitelná závislost na návykových látkách
• marná transplantace – vysoká pravděpodobnost neúspěchu

DŮLEŽITÉ

Hlavní kontraindikaci transplantace jater představuje malá naděje na dlouhodobé přežití pacienta.

1.2.7 Vyšetření potřebná k zařazení do čekací listiny k transplantaci jater

Vyšetření před zařazením na čekací listinu lze v případě kandidáta transplantace jater rozdělit na vyšetření směřující k přesné charakterizaci jaterního onemocnění a jeho pokročilosti, k posouzení celkového stavu pacienta před velkým chirurgickým zákrokem a specifická vyšetření k zajištění kompatibility jaterního štěpu (tab. 1.7). Tabulka popisuje jen základní vyšetření. V praxi se provedená vyšetření individuálně liší dle etiologie a pokročilosti jaterního onemocnění a přidružených chorob. Rozsah vyšetření je často modifikován v závislosti na urgenci stavu a věku nemocného.

Vyšetření jater a jaterní funkce zahrnuje podrobné anamnestické a klinické vyšetření především se zaměřením **na etiologii onemocnění** (autoimunitní onemocnění, infekční etiologie, léková poškození a zejména nejčastější onemocnění se vztahem k životosprávě, dietním návykům a závislostem na návykových látkách). Pacienti s onemocněním jater se vztahem k návykovým látkám včetně alkoholu vyžadují podrobné vyšetření psychiatrem zkušeným v léčbě závislostí. Často je vhodné i psychologické