

statnou kapitolu, pro kterou jistě není v tomto sdělení prostor. Úloha sippingu je významně vyšší v ambulantní transplantační péči než v časném peritransplantačním období za hospitalizace (9).

Antibiotická profylaxe

Není třeba vysvětlovat, že pacienti s těžkou protražovanou neutropenií a zároveň lymfodepleci jsou extrémně náchylní k infekčním komplikacím a to jak bakteriálním, včetně atypických organismů, tak virovým a mykotickým. Z tohoto důvodu je antimikrobiální léčba zásadní k redukci TRM. Antimikrobiální profylaxe a léčba infekcí v období neutropenie po alogenní transplantaci krvetvorby vychází z příslušných mezinárodních a národních odborných doporučení.

Rozlišujeme: A) Čistě profylaktické podávání antimikrobiálních léčiv (nejčastěji zahrnující fluorochinolon, azol či echinokandin a acyklovir a kotrimoxazol), které však nemusí být všude standardem a rovněž tak zahájení aplikace se může lišit. Odlišnosti v přístupu mohou být důsledkem jednak prevence selekce citlivosti mikrobiálních kmenů, jednak zachování diversity střevního mikrobiomu. B) Preemptivní, reagující na aktuální kultivace kolonizujících mikroorganismů a eventuálně virové reaktivity a c) terapeutické u již rozvinuté infekce (viz léčba komplikací).

Samostatnou kapitolou pak zůstává sekundární profylaxe u pacientů majících zvláštní infekční anamnézu z předtransplantačního období.

Potenciace přijetí štěpu růstovými faktory

Standardní léčbou zůstává G-CSF (filgrastim) v normální i pegylované formě, včetně biosimilars. Užití ostatních růstových faktorů ESA (erythropoiesu stimulující agens) a romiplostimu či eltrombopagu stimulující megakaryopoesu se zatím nezdá úspěšné.

Nejčastější komplikace alogenní transplantace

Komplikace, které se mohou vyskytnout u léčby transplantací, jsou velmi různorodé a mnohé z nich významně komplikují celkovou morbiditu i mortalitu související s výkonem. Daly by se rozdělit na časné a pozdní, ale často se mohou různě prolínat a časový parametr nemusí být zcela spolehlivý.

Mezi nejčastější patří:

Infekční

Období dřeňové aplázie je pro infekce obdobím nejrizikovějším vzhledem k přítomné neutropenii. V tuto dobu je riziko hlavně bakteriální a mykotické infekce, a to s významným podílem kolonizujících patogenů. Vzhledem k pokračující imunosupresi, která může být ještě potencována při imunologických peritransplantačních problémech, především při léčbě reakce štěpu proti hostiteli, je i období po engraftmentu na infekční komplikace rizikové. Přidává se ještě riziko cytomegalovirové reaktivity, méně často primoinfekce. Antimikrobiální léčba se používá samozřejmě cíleně, ale často je nasazena preemptivně ještě před přímou detekcí patogenu, vzhledem k nebezpečí z prodlení. Kromě antibiotik nesmíme opomenout ani dostatečnou antimykotickou léčbu, většinou užití azolů typu voriconazol či posaconazol, eventuálně liposolubní amphotericin B či echinokandidy. Další patogen, na který je nutno pamatovat, je *Pneumocystis jirovecii*. Již profylakticky je zařazován dlouhodobě kotrimoxazol, eventuálně dapsone u alergických pacientů. Léčba první linie je založena na vysokých dávkách kotrimoxazolu. Klindamycin, primachin a pentamidin jsou pak léky druhé linie.

Léčba cytomegalovirové infekce je založena na gancicloviru, valgancicloviru a foskarnetu v druhé linii (10).

Toxické a toxicko - imunologické

Jedná se o různorodou skupinu komplikací v časném peritransplantačním období, jejichž patogenese bývá většinou multifaktoriální a většinou jednoznačně není vysvětlena. Často se na ní mohou podílet léková toxicita, virové infekce a nenulová nádorová nálož a inkompatibilita dárce/příjemce při základním onemocnění. Rovněž tak terapeutické postupy nejsou jednoznačně definované a rovněž tak jednoznačně úspěšné. V této skupině dominují tzv. syndromy endoteliálního poškození, do nichž patří: syndrom sinusoidální obstrukce (SOS), peri-engraftment syndrom, difúzní alveolární hemoragie, trombotická mikroangiopatie spojená s transplantací (TMA) a PRES-syndrom (posterior reversible leukoencephalopathy). Včasná diagnostika těchto komplikací často může být obtížná a klinický průběh naopak

velmi těžký a může často vyústit až v multiorgánové selhání.

Prevence i léčba je nad rámec této kapitoly, přesto bych ráda zmínila alespoň některé jinak ne zcela běžně užívané léky se slibným potenciálem. Defibrotide je antitromboticky a fibrinolyticky působící preparát působící přes přirozené antitrombotické a profibrinolytické mechanismy. Jeho užití je efektivní při léčbě syndromu sinusoidální obstrukce. Eculizumab monoklonální protilátka inaktivující C5 složku komplementu se užívá u potransplantační trombotické mikroangiopatie, kde může být aktivace komplementu pravděpodobně důsledkem chemoterapie, GVHD či infekce (11, 12, 13).

Reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)

Převedení imunokompetentního štěpu pacientovi, který je i přes přísný výběr imunologicky neshodný, zároveň spolu s vydatnou imunosupresí příjemcova imunitního systému, aby nedošlo k jeho časné rejekci, může vést k imunitní reakci štěpu proti hostiteli. Její patofyziologie je daleko komplikovanější. Rozlišujeme dvě formy GVHD, akutní a chronickou. V současné době jejich odlišení není dáno dobou od transplantace, ale především odlišným patofyziologickým i klinickým průběhem. Cílové orgány postižené touto komplikací mohou být různé, u akutní formy nejčastěji kůže, gastrointestinální trakt a játra, u chronické formy kůže, sliznice, oči, plíce, játra, klouby, fascie a další. Léčba první linie je potenciace běžící imunosuprese (většinou calcineurinového inhibitoru) kortikosteroidy. Existují různá schémata, standardně u akutní formy metylprednisolon či prednison 2 mg/kg a den a u chronické 1 mg/kg a den, ale mohou být i pulsní aplikace. Problémem zůstává léčba druhé linie, pokud tato imunosuprese není efektivní. Zde jsou u akutní GVHD možnosti blokátorů IL-2 receptoru, TNF alfa, zdaleka ne se sto procentním efektem. Nadějně vyhlížejí inhibitory Janus aktivovaných kin (JAK) 1 a 2 a eventuálně aplikace mezenchymálních buněk. U chronické GVHD je zkoušených léků druhé linie ještě více, ale i zde se nezdá, že by zatím některý z nich byl plně efektivní (14, 15).

Pozdní komplikace alogenní transplantace

Pacienti, kteří prošli alogenní transplantací, se potýkají s řadou pozdních komplikací. Tyto se mohou týkat mnoha orgánů. Z jejich příčin