

Nižší profibrogenní potenciál mykofenolát mofetilu v porovnání s azathioprinem

Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrowes RJ, Vitalone M, Fung CL-S, Allen RDM, Chapman JR, O'Connell PJ. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. *Am J Transpl* 2007;7:366–376.

Myckofenolát mofetil (MMF) je pro-drug mykofenolové kyseliny, jež nekompetitivně inhibuje enzym inosin 5-monofosfát dehydrogenázu (IMPDH), který je nezbytný pro syntézu guanosin trifosfátů. Takto navozená inhibice syntézy purinů a potažmo omezení produkce nukleotidů omezuje proliferaci lymfocytů T a B, a tak primárně omezuje humorální i celulární imunitní odpověď. Léčba s MMF je spojena s nižším výskytem akutních rejekcí transplantované ledviny, což se projevuje delším přežíváním štěpů. Je známo, že v případě chronické nefropatie štěpu vede omezení (nebo dokonce vysazení) cyklosporinu A u nemocných léčených MMF ke zlepšení funkce štěpu, poklesu krevního tlaku a zlepšení hyperlipidémie. Existují ale i experimentální údaje, které ukazují na to, že samotné přidání MMF zlepšuje funkce štěpu nezávisle na koncentracích cyklosporinu A. Jedním z vysvětlení je fakt, že MMF vykazuje silné antiproliferační účinky na buňky hladkého svalu cév, endotelií i tubulárních buněk. MMF navíc omezuje depozice extracelulární matrix, glomerulosklerózu, infiltraci myofibroblasty i intersticiální fibrózu, a to i v experimentálních modelech studujících cyklosporinovou nefrotoxicitu. Překvapivě ale nejsou dostupné údaje popisující histologické změny u nemocných po transplantaci ledviny léčených MMF v porovnání s jinou přídatnou imunosupresí. Cílem této studie bylo vyšetřit přítomnost histologických změn v protokolárních biopsiích u nemocných léčených cyklosporinem A a MMF v porovnání s historickou skupinou léčenou cyklosporinem A a azathioprinem.

Autoři této studie sledovali nemocné diabetiky 1. typu po úspěšné kombinované transplantaci ledviny a pankreatu z let 1993 až 1999, u nichž byly provedeny alespoň tři protokolární biopsie a byli léčeni kromě cyklosporinu A a kortikoidy také MMF (1996–9, n = 25) nebo azathioprinem (1993–6, n = 25). Protokolární biopsie byly prováděny v době transplantace, v prvním a druhém týdnu, a následně pak v 1., 3., 6. a 12. měsíci, a dále pak ročně až do deseti let po transplantaci. Pro potřeby této studie byly ale použity jen biopsie prováděné do pátého roku po transplantaci, aby měly obě skupiny stejnou dobu sledování. Biopsie byly analyzovány podle banffské klasifikace dvěma patology. Nefrotoxicita cyklosporinu byla definována jako přítomnost proužkovité fibrózy v kůře nebo zhoršující se arteriolární hyalinóza často v přítomnosti tubulárních mikrokalciifikací. Bylo doplněno barvení C4d z parafinových řezů a vzorky byly rovněž vyšetřeny pomocí elektronové mikroskopie.

Demografické údaje v obou skupinách byly podobné, ale většina nemocných ve skupině s azathioprinem byla léčena původní formulací cyklosporinu A, který byl po 1,6 roku po transplantaci změněn za mikroemulzi. Nemocní ve skupině s azathioprinem měli častější akutní celulární a vaskulární rejekce. Průměrná dávka azathioprinu byla 101 mg/den a MMF 2,7 g/den. Celkem bylo analyzováno 360 biopsií, 296 bylo protokolárních. Biopsie byly analyzovány bez znalosti klinické situace. Ve srovnání se skupinou s azathioprinem byla u nemocných léčených MMF tubulointersticiální fibróza ve štěpu významně redukována ($p < 0,01$), stejně tak jako tubulární atrofie a glomerulopatie. Výskyt závažnější CAN (II. a III. stupně) (chronic allograft nephropathy) byl také vyšší u nemocných léče-

ných azathioprinem. Zajímavým pozorováním byl nižší výskyt cyklosporinové nefrotoxicity u nemocných léčených MMF, ti měli nižší výskyt hyalinózy, proužkovité fibrózy i mikrokalciifikací. Pomocí analýzy podle Kaplana a Meiera léčba s MMF posunula výskyt cyklosporinové nefrotoxicity, i když v pátém roce se obě křivky téměř spojily. MMF zpomalil vývoj strukturální nefrotoxicity i poté, co se nemocní léčení cyklosporinem rozdělili na ty léčené starou formulací a na ty léčené mikroemulzí. Elektronová mikroskopie prokázala, že nemocní léčení MMF měli menší depozice mesangiální matrix. Rozsah glomerulosklerózy byl rovněž u těchto nemocných menší. Retrospektivně analyzovaná exprese C4d složky komplementu (svědčící pro aktivní humorální rejekci) byla u všech nemocných minimální, a tudíž ani nebyl ani žádný rozdíl mezi skupinami.

V této studii tak bylo *in vivo* u nemocných po transplantaci ledviny prokázáno, že MMF při dlouhodobé léčbě vykazuje antifibrotické účinky, a to i včetně cyklosporinové nefrotoxicity.

■ KOMENTÁŘ Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Komentovaná práce Nankivella et al. patří do celého souboru prací této skupiny publikované v řadě prestižních časopisů. Tyto práce vycházejí z analýzy dlouhodobě prováděných protokolárních biopsií transplantovaných ledvin u nemocných diabetiků 1. typu po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu. Tyto práce prokázaly, že výskyt chronické transplantací nefropatie je vysoký již na konci prvního roku po transplantaci (90 %) (Nankivell, 2003). Podobně byl v tomto souboru vysoký výskyt strukturální chronické cyklosporinové nefrotoxicity, která byla navíc zachycena časně po transplantaci (Nankivell, 2004). Je třeba poznamenat, že práce jiných autorů spíše nedosahovaly této vysoké incidence chronických fibrotických změn. Jedno z možných vysvětlení spočívá v samotném souboru. Diabetici 1. typu jistě představují skupinu nemocných s největším rizikem vzniku akcelerované aterosklerózy. Mechanismy hraje roli v její patogenezi se zcela nepochybně podílejí i na mechanismech vedoucích k transplantací nefropatii, pro niž je právě typická intersticiální fibróza a tubulární atrofie (Rabmani, 2006). Tyto změny jsou zcela nespecifické a na jejich vzniku se podílejí procesy nejenom imunologické, ale i klasické rizikové faktory aterosklerózy. Komentovaná práce Nankivella et al. prokázala, že mykofenolát mofetil (MMF) má v porovnání s azathioprinem zjevně silnější právě tyto antifibrotické účinky. Tato studie neprokázala žádné rozdíly v barvení C4d složky komplementu, která svědčí pro aktivní humorální imunologický proces. Přesto lze soudit, že imunosupresivní kombinace cyklosporin A + MMF v porovnání s kombinací cyklosporin A + azathioprin je účinnější v zabránění akutních rejekčních epizod, které vývoj chronické nefropatie ovlivňují. Podobně rozdíly pozorovali autoři i v cyklosporinové nefrotoxicitě. Toto postižení je rovněž charakterizováno fibrózou, a navíc arteriolopatií a mikrokalciifikacemi v tubulech. Z jejich pozorování lze soudit, že pro dlouhodobou léčbu cyklosporinem je výhodnější kombinace s MMF než s azathioprinem a pravděpodobně, že kombinace s MMF je výhodnější než samotná monoterapie cyklosporinem. Na druhou stranu je známo, že kombinaci cyklosporinu A s MMF je spojena s četnějšími infekčními komplikacemi. Ty mohou nepříznivě ovlivnit i osud transplantované ledviny. Navíc je sledovaný soubor diabetiků prvního typu značně odlišný od běžně studovaných kohort nemocných po transplantaci ledviny. Proto zatím nelze výsledky Nankivella et al. generalizovat. Tato práce je také dokladem toho, že je možno v prestižních časopisech publikovat retrospektivní studii o malém počtu probandů, je-li soubor detailně popsán (a není-li autor neznámým výzkumníkem odněkud z východní Evropy...).

Literatura

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–2333.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557–565.

Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006;99:801–815.

Medián doby do vzniku PTDM byl jen 53 dní u nemocných s polycystózou, kdežto 250 dní u ostatních diagnóz. Jedním z možných vysvětlení ale byl fakt, že nemocní s polycystózou byli starší než ostatní ($p = 0,0001$), v ostatních demografických a imunologických parametrech se ale nelišili. Proto byla provedena mnoho-rozměrová analýza dat. Ta zahrnovala základní diagnózy, věk,