

## Perspektivy: Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Pro kroky v imunosupresivní terapii v polovině 80. let 20. století znamenaly dramatické snížení výskytu akutních rejekcí a prodloužení funkce transplantovaných ledvin. Zásadní přínos znamenal vývoj cyklosporinu A a jeho přidání k dosud používané kombinaci azathioprinu a steroidů. Byl to vlastně zatím největší úspěch v imunosupresi po transplantaci orgánů, ke kterému kdy došlo. Původně používaná kombinace azathioprinu a steroidů byla spojena s výskytem akutních rejekcí téměř u všech nemocných a první rok přežívalo pouze o něco více než 60 % štěpů. Zajímavý je z dnešního pohledu fakt, že u řady nemocných, kteří byli léčeni touto první kombinací a kteří z nějakého důvodu (pravděpodobně genetického) neměli akutní rejekce, byla transplantovaná ledvina funkční dlouhodobě (déle než 15 let).

Cyklosporin A, který do klinické praxe zavedl Sir Roy Calne, se velmi rychle začal používat po všech orgánových transplantacích. Incidence akutních rejekcí klesla na zhruba 40 % a první rok přežilo více než 80 % transplantovaných ledvin. Tyto úspěchy se odrazily i ve zlepšení kvality a prodloužení života příjemců transplantovaných ledvin. S těmito úspěchy se však objevily další, dosud neočekávané komplikace. Myers (1984) jako první popsal známky nefrotoxicity cyklosporinu jako aferentní arteriopatii a proužkovitou fibrózu. Zatímco tato komplikace byla dobře patrna po ortotopické transplantaci srdce (Bertani et al., 1991), po transplantaci ledviny představuje nefrotoxicita pouze jeden z mnoha důvodů selhání funkce štěpu. Teprve práce Nankivella a spol. (2004), kteří prováděli opakované protokolární biopsie transplantovaných ledvin u nemocných léčených cyklosporinem, azathioprinem a steroidy, ukázala, že známky nefrotoxicity jsou přítomny u většiny nemocných již od prvního roku po transplantaci. Jedná se tedy o nepřehlédnutelný problém. Další nežádoucí účinky cyklosporinu A jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních komplikací. Tato rizika představují především hypertenze a hyperlipidémie (viz tab.). Za úmrtí nemocných s funkční transplantovanou ledvinou jsou odpovědné právě kardiovaskulární komplikace.

V polovině 90. let byly do klinické praxe zavedeny dva preparáty, v současnosti hojně používané. Tacrolimus (zná-

mý z výzkumu jako FK506) je, podobně jako cyklosporin A, kalcineurinový inhibitor, který blokuje produkci interleukinu 2 aktivovanými lymfocyty T. I když je mechanismus jeho účinku obdobný jako u cyklosporinu, má tacrolimus jiné spektrum nežádoucích účinků. Těm dominují neurotoxicita závislá na dávce a prodiabetogenní účinky. Bohužel je, podobně jako cyklosporin A, nefrotoxický. Tacrolimus představuje v USA nejčastěji předepisované imunosupresivum po transplantaci ledviny, jater a pankreatu. Po transplantaci srdce či plic je předepisován stejně často jako cyklosporin A (Meier-Kriesche et al., 2006). V Evropě jsou trendy podobné.

Koncem 90. let byl do praxe zaveden rovněž mykofenolát mofetil (MMF). Je to prodrug, účinný je jeho metabolit, kyselina mykofenolová, jež je inhibitorem enzymu IMPDH, který je nezbytný pro syntézu purinů. Tento preparát není nefrotoxický a jeho hlavní nežádoucí účinky jsou myelotoxicita a gastrointestinální komplikace. Pokud se užívá společně s cyklosporinem, je výskyt akutních rejekcí významně nižší než v případě kombinace s azathioprinem (Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996). U nemocných, u nichž byl MMF použit spolu s tacrolimem, byly pozorovány méně závažné akutní rejekce než v případě kombinace s azathioprinem. Azathioprin se proto již řadu let u *de-novo* nemocných do kombinací nepoužívá, ale na druhou stranu, řadu nemocných, kteří azathioprin léta užívají, není nutné převádět na účinnější imunosupresi.

Existuje skupina nemocných, kteří jsou ve vysokém imunologickém riziku a u kterých základní imunosuprese nestačí eliminovat riziko časně akutní a často rezistentní rejekce. Tito nemocní mají většinou vysokou frekvenci anti-HLA protilátek (to znamená, že se již setkali s cizími leukocyty) anebo již měli zkušenost s transplantací ledviny. Tito nemocní vyžadují posílit imunosupresi o tzv. indukci. K té se většinou používají polyklonální nebo monoklonální protilátky namířené proti znaku CD3, který je vlastní všem lymfocytům T. Tyto protilátky jsou depleční, což znamená, že jejich podání má za následek zničení CD3 pozitivních buněk v periferní krvi. Rozpad lymfocytů T je spojen s uvolněním řady cytokinů (například TNF $\alpha$ ), které jsou odpovědné za nežádoucí účinky spojené s jejich podáním. Jde především o horečku, třesavku, průjem, hypertenzi až plicní edém a jsou označovány jako syndrom z uvolnění cytokinů. V USA je depleční indukce velmi populární a používá se i u nemocných, kteří ve vysokém riziku nejsou. Umožňuje totiž výrazně snížit dávky nebo dokonce eliminovat některá imunosupresiva, a tak se vyhnout nežádoucím účinkům spojených s jejich podáváním. V posledních letech

### Kardiovaskulární rizika a imunosuprese

	Hypertenze	Hyperlipidémie	Diabetes
Cyklosporin A	++	++	+
Tacrolimus	+	+	++
Steroidy	++	++	+++
Sirolimus	-	+++	-
MMF	-	-	-

se na trhu uplatňují spíše antilymfocytární globuliny, speciálně králičí imunoglobuliny proti lidským thymocyům. Monoklonální protilátky (OKT3) z trhu v posledních letech prakticky zmizely, především pro těžší průběh syndromu z uvolnění cytokinů. Humanizovaná monoklonální protilátka proti antigenu CD3, která by měla méně nežádoucích účinků, zatím není k dispozici.

Jednou z alternativ indukce preparáty anti-CD3 je podání monoklonální protilátky anti-CD52 (*alemtuzumab*, *Campath-1H*). Tato protilátka byla vyvinuta pro léčbu v hematologii a až po letech byla zkoušena i v transplantologii. Její podání má za následek depleci nejenom lymfocytů, ale i dalších buněk majících na svém povrchu tento antigen (monocyty, lymfocyty B). Lze tak zablokovat i alternativní cesty rejekce, které nezávisely pouze na lymfocytech T. *Campath-1H* je populární v USA, především pro svou nízkou cenu. Dosud ale neexistují prospektivní a kontrolovaná data, která by potvrdila jeho bezpečnost a účinnost. Recentně byly publikovány práce prokazující úspěch indukce touto monoklonální protilátkou s následnou monoterapií tacrolimem (tedy zcela bez kortikoidů i bez antiproliferačních imunosupresiv). Na druhou stranu, byl-li použit po transplantaci pouze sirolimus (rapamycin), docházelo ke vzniku humorálních rejekcí se závažnou prognózou (Knechtle et al., 2003).

Monoklonální protilátky namířené proti znaku CD-25 (receptor pro IL-2 na aktivovaných lymfocytech) jsou dostupné dvě: *basiliximab* a *daclizumab*. Jsou vhodné jako indukční preparáty u nemocných s malým imunologickým rizikem, u nichž je plánována brzká redukce kalcineurinových inhibitorů nebo eliminace kortikoidů. Jsou-li podány nemocným užívajícím tacrolimus, MMF a kortikoidy, je výskyt akutních rejekcí 15–20 %. V našem centru tuto indukci používáme u nemocných, kteří podstupují transplantaci od žijícího dárce. Protože podání těchto protilátek není spojeno s nežádoucími účinky, brání jejich širšímu uplatnění jenom jejich ceny. Studie u nemocných s nízkým rizikem ukázaly, že léčba sedmi nemocných těmito preparáty zabránila oproti kontrolní skupině vzniku jedné akutní rejekce navíc s tím, že krátkodobé přežití štěpů bylo podobné (Webster et al., 2004). Je třeba poznamenat, že k akutním rejekcím docházelo později, a proto je třeba nemocné i po ukončení indukční léčby bedlivě sledovat. Na druhou stranu má tato indukce výhodu v minimu nežádoucích reakcí. Výhody indukce představují možnost, jak překlenout úvodní adaptační období po transplantaci s méně toxickou základní imunosupresí. V dlouhodobém horizontu je nadměrná imunosuprese zbytečná a riziková pro asociaci s infekčními komplikacemi, kardiovaskulárními komplikacemi a vznikem nádorů. Problém spočívá v tom, že zatím nejsme schopni rutinně monitorovat účinnost podávané imunosuprese. Teoreticky lze měřit počet alloantigen-specifických lymfocytů T nebo monitorovat replikaci virů (BK virus, CMV).

Jinou možností, jak se vyhnout nežádoucím účinkům léků, je modifikovat imunosupresi. Tyto postupy v poslední době převažovaly, je ale třeba poznamenat, že nejsou do-

statečně sofistikované. Příkladem za všechny může být náhrada kalcineurinového inhibitoru sirolimem (rapamycinem) pro přítomnou nefrotoxicitu. První převody pro tuto indikaci začaly u nás v roce 1999, první nadšení bylo vystřídáno vystřízlivěním. U poloviny nemocných po přechodu na sirolimus došlo k přechodnému zlepšení funkce, u druhé poloviny se na nepříznivém průběhu nic nezměnilo. Protože se zdálo, že převody jsou prováděny příliš pozdě, v době, kdy již jsou vyvinuty těžké strukturální změny, byly následně převody prováděny časněji, nebo dokonce ještě dříve, než se zhoršení funkce projevilo. Studie RMR (310) prokázala, že vysazení cyklosporinu A z kombinace se sirolimem ve třetím měsíce po transplantaci vede k dlouhodobému zlepšení renální funkce díky snížení krevního tlaku (Kreis et al., 2004). Doplňující údaje z protokolárních biopsií prokázaly, že nemocní bez cyklosporinu mají i menší výskyt strukturálních změn. Bohužel byli tito nemocní porovnávaní se skupinou léčenou cyklosporinem A a sirolimem, tedy zjevně nefrotoxickou kombinací, která se nyní prakticky nepoužívá. Dlouhodobá léčba sirolimem je prokazatelně spojena s rizikem vzniku proteinurie a glomerulárního poškození, což sirolimus značně handicapuje. Jinou možností, jak se vyhnout pozdní nefrotoxicitě, je přechod na kombinaci sirolimus plus mykofenolát mofetil, což je kombinace účinná, a je možno použít nižší dávkování obou látek. Komplikací této kombinace je anémie vyžadující podávání nákladného erythropoetinu. Často přítomná hyperlipidémie je zvládnutelná léčbou statiny. Je-li tato léčba podávána hned od počátku po transplantaci, je spojena s vyšším výskytem akutních rejekcí (Grinyo et al., 2006). A tak se zdá, že jako poslední šance, jak modifikovat imunosupresi u nemocného se strukturální nefrotoxicitou, je prosté vysazení kalcineurinového inhibitoru a zvýšení dávky mykofenolát mofetilu.

Sirolimus je na druhé straně jednoznačně vyhrazen pro nemocné s anamnézou malignity, neboť vykazuje protinádorové účinky (Webster et al., 2006). Jeho derivát je dokonce testován ve fázi III klinického zkoušení při léčbě několika solidních nádorů. Sirolimus sám o sobě dokázal redukovat rozsah několika kožních tumorů a při kombinaci s rituximabem pak úspěšně odstranil potransplantační lymfoproliferaci (lymfomy). Kromě sirolimu je v některých zemích EU k dispozici jeho derivát everolimus. Tento preparát byl připraven pro užití s malými dávkami cyklosporinu, ale byl testován i s ostatními imunosupresivy (Vítko et al., 2005). V České republice dosud není volně dostupný.

Existuje malá skupina nemocných, kteří i přes indukční depleční imunosupresi vyvinou rejekci a mohou ztratit štěp. U těchto nemocných jde většinou o rejekci protilátkovou. O té se nyní můžeme přesvědčit barvením složky komplementu C4d v peritubulárních kapilárách a pozitivitou cross-match (tedy průkazem antidárcovských protilátek). Zkušenosti s léčbou těchto rejekcí nejsou ještě velké, ale ukazuje se, že kombinace plazmaferéz s podáváním intravenózních imunoglobulinů je jednou z možností. Užitečnost podávání monoklonální protilátky anti-CD20 namířené proti lymfocytům B není u humorální rejekce dosud ověřeno.

Dlouhodobé nežádoucí účinky imunosuprese jsou závažné. Infekčním komplikacím se v tomto čísle *Postgraduální nefrologie* zabývá dr. Lyerová z IKEM. Těmto komplikacím spolu s kardiovaskulárními komplikacemi, nefrotoxitou a nádory, bohužel, nejde zabránit za jinou cenu, než je zvýšení rizika ztráty transplantovaných ledvin. Proto probíhá intenzivní výzkum s cílem realizovat navození tolerance nejen v experimentu, ale i v klinice. Zatím se klinický výzkum týká spíše minimalizace imunosuprese při depleční indukci (například monoklonální protilátkou Campath-1H).

Po deseti letech pokusů, jak se vyhnout nefrotoxicitě cyklosporinu nebo tacrolimu, jsme tak znovu na počátku. K dalšímu zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin za posledních deset let nedošlo, střední doba funkce štěpu zůstala stejná (9 let). Cyklosporin nebo tacrolimus jsou zcela jistě nezbytné pro adaptační období, a proto nechybí v žádném ze základních imunosupresivních schémat. A jak se zdá, ještě dlouho chybět nebudou. Mykofenolát mofetil představuje bezpečnou a účinnou kombinační léčbu a lze ho použít i spolu s kortikoidy u nemocných v delším období po transplantaci se zjevnou strukturální nefrotoxitou. Kortikoidy mají celou řadu známých nežádoucích účinků, a proto je nezbytné snižovat jejich dávky na nejmenší možné. Eliminace kortikoidů je bezpečná pouze za předpokladu indukce, protože vysazení steroidů z kombinací je spojena s riziky akcelerace chronické rejecké nebo vzniku pozdní akutní rejecké epizody. Bohužel, kdo z nemocných je rejecký ohrožen, nelze předem odhadnout. Sirolimus je v současnosti vyhrazen pro nemocné s anamnézou malignit nebo při netoleranci kalcineurinových inhibitorů.

V krátké budoucnosti nás žádné větší překvapení nečeká. Jediným novým preparátem je tak vlastně modifikovaný tacrolimus uzpůsobený k podávání jednou denně, který se

objeví na trhu za rok. Kromě dalších generických imunosupresiv se budeme častěji setkávat s výše uvedenými i dalšími biologickými preparáty, které budou podávány buď na počátku jako indukce imunosuprese, nebo dlouhodobě jako sofistikovaná udržovací imunosuprese (například belatacept blokuje kostimulaci lymfocytů) spolu s dalšími méně toxickými preparáty.

#### Literatura

- Bertani T, Ferrazz P, Schieppati A, et al. Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* 1991;40:243–250.
- Grinyo JM, Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1991–1999.
- Knechtel SJ, Pirsch JD, H Fechner J Jr, et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003;3:722–730.
- Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, et al; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:809–817.
- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2): 1111–1131.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557–565.
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029–1037.
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al; RAD B201 Study Group. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521–2530.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166–176.
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234–1248.

## Infekční komplikace po transplantaci ledviny: epidemiologie a rizikové faktory

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401–409.

Výsledky transplantací ledvin se v současnosti významně zlepšují. Je to částečně způsobeno snižující se mortalitou a morbiditou v souvislosti s infekcí. Před rokem 1980 prodělalo 60 % pacientů závažnou infekci v prvním roce po transplantaci s úmrtností až 50 %. I když současná úmrtnost na infekci je nižší než 5 %, je toho dosaženo náročnou léčbou. Mikrobiologické nálezy a rozsah infekčních onemocnění závisí na druhu a intenzitě imunosuprese. V posledním desetiletí se zavedením nových antirejeckých pre-

parátů, jako například protilátek proti IL-2 receptoru, mykofenolát mofetilu (MMF), tacrolimu (TCL), sirolimu (SRL), a s častějším použitím antithymocytárního globulinu (ATG), se výrazně zlepšuje krátkodobé přežívání štěpů a v prvním roce převyšuje 90 %. Ale vliv těchto nových imunosupresiv a antimikrobiálních profylaktických režimů na rozsah infekčních komplikací není dosud zcela dobře znám. Cílem této retrospektivní studie bylo zjistit epidemiologickou situaci a identifikovat rizikové faktory pro vznik jednotlivých druhů infekcí.

Autoři analyzovali výsledky 127 nemocných, kteří v letech 2001–2004 podstoupili transplantaci ledviny a v průměru byli sledováni 21 ± 10 měsíců. Všichni nemocní obdrželi indukci ATG (v dávce 1,5 mg/kg 4–7 dnů) či basiliximab (BSX, 20 mg 0. a 4. den). Všichni začali léčbu se 2 g MMF, 73 % s tacrolimem a 27 % se sirolimem. Kortikosteroidy byly podány ve čtyřech pulzech a následně v udržovací malé dávce po dobu dvou let. Od 6/2003 nemocní obdrželi pouze