Vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny léčených imunosupresivní trojkombinací s mykofenolát mofetilem

Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, del Catillo D, Wijngaard P, Fung S. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regiment in stable kidney transplant recipients: a randomised, controlled study. Transplantation 2002;74:1725–1734.

Mnoho autorů se domnívá, že dlouhodobá udržovací imunosuprese cyklosporinem A (CsA) je spojena se zvýšeným rizikem chronické nefropatie štěpu i s jeho četnými nežádoucími účinky. V poslední době bylo provedeno několik studií s cílem posoudit bezpečnost vysazení CsA, stanovit nejvhodnější „zbytkový" imunosupresivní režim a definovat populace příjemců, kteří by mohli z vysazení profitovat.

Výsledky první multicentrické, randomizované, kontrolované studie zkoumající vysazení CsA při léčbě mykofenolát mofetilem (MMF), které se zúčastnilo i Transplantcentrum IKEM, zveřejnil **Daniel Abramowicz** z Erasmovy nemocnice v Bruselu v prosincovém čísle *Transplantation*. Do studie bylo zařazeno celkem 187 nemocných, kteří byli 12–30 měsíců po první nebo druhé transplantaci ledviny (ze zemřelého i žijícího dárce). Do sledování byli zařazeni jenom příjemci s nízkým imunologickým rizikem (PRA > 50 %, celkem < 1 akutní rejekce, bez rejekční epizody v předchozích 3 měsících), se stabilizovanou funkcí transplantované ledviny (sérový kreatinin < 300 μmol/l). Všichni byli původně léčeni trojkombinací cyklosporinu A, mykofenolát mofetilu a kortikoidy. Po tříměsíční observační fázi bylo 170 nemocných náhodně rozděleno do dvou srovnatelných skupin. V první skupině byl **cyklosporin v průběhu tří měsíců úplně vysazen** (dávky MMF a kortikoidů mohly být v období vysazování přechodně zvýšeny, n = 85). Kontrolní skupina, kterou tvořilo rovněž 85 nemocných, byla dále léčena původní imunosupresivní trojkombinací. Za klíčové hodnotící parametry byly zvoleny hodnoty sérové koncentrace kreatininu a změřená nebo vypočtená clearance kreatininu 9 měsíců po randomizaci (resp. 6 měsíců po vysazení CsA). Sledovány byly rovněž výskyt a závažnost akutních rejekcí, lipidový profil, krevní tlak a hypolipidemická a antihypertenzní medikace.

Analyzováni byli jednak **všichni randomizovaní nemocní** (tzv. intent-to-treat population) a jednak podskupina příjemců, kteří **splnili podmínky léčby podle protokolu.** Při první analýze byla průměrná clearance kreatininu příjemců, u nichž byl cyklosporin vysazen, o 4,5 ml/min vyšší než ve skupině kontrolní (p = 0,16). Více než desetiprocentní zlepšení clearance kreatininu bylo zaznamenáno u 46 % nemocných, kteří přestali CsA užívat. Na konci devítiměsíčního sledování se průměrné koncentrace kreatininu v séru u nemocných, jimž byl cyklosporin vysazen, snížily (136 vs. 135 mmol/l), kdežto ve skupině, která pokračovala v léčbě CsA, se statisticky nevýznamně zvýšily (132 vs. 136 mmol/l). Rozdíl mezi oběma skupinami činil 5 μmol/l (p = 0,34). Celkem 62/85 nemocných, u nichž byl CsA vysazen, a 69/85 nemocných kontrolní skupiny **dokončilo léčbu podle protokolu.** Při analýze tohoto souboru, byla u nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen, průměrná clearance kreatininu o 7,5 ml/min vyšší a průměrná koncentrace kreatininu v séru o 14 μmol/l nižší než ve skupině kontrolní. Tyto změny byly statisticky vysoce významné (p = 0,002, p = 0,0003). Vysazení cyklosporinu nevedlo k významným změnám koncentrací LDL cholesterolu, HDL cholesterolu ani triglyceridů, přičemž počet nemocných léčených hypolipidemiky byl v obou skupinách srovnatelný. Systolický i diastolický krevní tlak (TK) se v průběhu sledování v obou porovnávaných skupinách mírně snížil. U nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen, byl systolický TK o 0,9 mm Hg nižší a diastolický TK o 0,5 mm Hg nižší než na začátku sledování. V kontrolní skupině byl pokles systolického i diastolického TK vyjádřen více (-4,7 mm Hg a -2,6 mm Hg, p = ns). Nutno však poznamenat, že více nemocných kontrolní skupiny než skupiny, ve které byl cyklosporin vysazen, užívalo inhibitory ACE (28 % vs. 18 %).

Epizody akutní rejekce se po randomizaci vyskytly u devíti nemocných, u nichž byl CsA vysazen, a u dvou nemocných, kteří v léčbě cyklosporinem A pokračovali (10,6 % vs. 2,4 %). Tento rozdíl byl statisticky významný (p = 0,03). Naprostá většina rejekčních epizod byla mírného stupně (Banff I). Nemocní, u nichž se objevily akutní rejekční epizody, užívali statisticky nevýznamně nižší dávky mykofenolát mofetilu i kortikoidů. Autoři uzavírají studii konstatováním, že vyřazení cyklosporinu z imunosupresivní trojkombinace CsA + MMF + steroidy je spojeno s malým, nicméně statisticky významným zvýšením rizika akutních rejekcí. U naprosté většiny příjemců, kteří neměli po vysazení cyklosporinu rejekci, se funkce štěpu zlepšila a zlepšil se i lipidový profil. Vysazení cyklosporinu doporučují jenom u příjemců, kteří tolerují nejméně 2 g/d mykofenolát mofetilu a nejméně 10 mg/d prednisonu.

KOMENTÁŘ
MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Hlavním cílem studie bylo zjistit, jestli u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny, kteří jsou léčeni trojkombinací cyklosporin A, mykofenolát mofetil a steroidy, bude mít vysazení kalcineurinového inhibitoru příznivý vliv na funkci štěpu. Samozřejmě za nezbytné podmínky, že „zbytková" imunosuprese MMF + kortikoidy bude dostatečná, tj. nepovede k významně zvýšenému výskytu akutních rejekcí. Výsledky několika menších nekontrolovaných studií s kratší dobou sledování totiž svědčí o tom, že cyklosporin by mohl být z imunosupresivního režimu

bezpečně vyřazen (Schrama 2000, Houde 2000). Autoři prokázali, že po vysazení CsA lze pozorovat tendenci ke zlepšení funkce štěpu, ale rozdíly mezi porovnávanými skupinami nebyly významné. Statisticky významné zlepšení funkce štěpu bylo možné prokázat pouze u podskupiny nemocných, kteří neměli po vysazení CsA žádnou akutní rejekci. Akutní rejekce se po randomizaci objevily u 11 % nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen. Jejich výskyt byl tedy nižší než ve studiích, ve kterých byli nemocní po vysazení CsA léčeni dvojkombinací azathioprinu a steroidy (16–22 %) (MacPhee 1998). Nejvíce rejekčních epizod vzniklo v poslední třetině vysazovacího období. Jedno z možných vysvětlení vyplývá z farmakokinetické interakce mezi CsA a kortikoidy. Je známo, že cyklosporin snižuje celkovou clearance steroidů. Po vysazení CsA se jejich clearance „vrací k normě" a koncentrace steroidů klesají, což může precipitovat vznik akutních rejekcí. I když existuje mnoho rozpaků nad významem monitorování plazmatických koncentrací aktivního metabolitu mykofenolát mofetilu, mykofenolové koseliny, lze spekulovat o tom, že při změnách imunosupresivního režimu, může mít pečlivé dávkování MMF na základě hladin MPA, příznivý efekt na kontrolu rejekce.

Obdobný design jako diskutovaná práce měla i tzv. creatinine creeping study, která však byla provedena u nemocných s progresivní dysfunkcí ledvinného štěpu (definovanou negativní směrnicí přímky proložené převrácenými hodnotami sérových koncentrací kreatininu) (Dudley, 2002). V této studii, do které bylo zahrnuto 143 nemocných, se funkce štěpu po vysazení CsA zlepšila u 62 % nemocných, kdežto v kontrolní skupině, která byla dále léčená CsA, jenom u 24 % nemocných. Nedávno byly rovněž prezentovány dvouleté výsledky rozsáhlé studie (n = 525), ve které byla mikroemulze cyklosporinu (CsA-ME) vysazena z imunosupresivního režimu sestávajícího ještě ze sirolimu (SRL, 2 mg/d) a kortikoidů. Tři měsíce po transplantaci byl u 215 nemocných CsA-ME vysazen a stejný počet nemocných pokračoval v léčbě CsA-ME + SRL + kortikoidy (kontrolní skupina). V prvních 12 měsících po transplantaci činila incidence akutních rejekcí u kontrolní skupiny 13,5 %, kdežto ve skupině, ve které byl CsA vysazen, 20 %. Po randomizaci činila incidence akutních rejekcí 4,2 % u příjemců léčených SRL + CsA + kortikoidy a u 9,8 % nemocných léčených jenom SRL + kortikoidy (p = 0,035). Po dvou letech od transplantace byla koncentrace kreatininu v séru nižší u nemocných, kteří neužívali cyklosporin (135 µmol/l), než u těch, kteří byli dále léčeni CsA+SRL (164 µmol/l, p < 0,001). Rovněž hodnoty glomerulární filtrace byly významně lepší u nemocných, u nichž byl cyklosporin z léčby vysazen (p < 0,001). I když autoři konstatují, že vysazení cyklosporinu je při léčbě sirolimem bezpečné a účinné, jejich tvrzení je nutno brát s určitou opatrností. Předně u 95 nemocných, kteří nebyli randomizováni, činila incidence akutních rejekcí až 86 % a jednoroční přežívání štěpů v této skupině činilo jenom 56 % (funkce štěpu nerandomizovaných příjemců není uvedena). To znamená, že závěry zmíněné studie lze aplikovat spíše na populaci nemocných s nízkým imunologickým rizikem (Oberbauer 2002).

Otázka bezpečného vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny s běžným imunologickým rizikem zůstává stále otevřena. Tento postup lze spíše doporučit u příjemců s nízkým imunologickým rizikem se známkami chronické CsA nefrotoxicity.

Literatura

1. *MacPhee IAM: Long-term outcome of a prospective randomised trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. Transplantation 1998;66:1186.*

2. *Schrama YC, et al. Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipinets. Transplantation 2000;69:376.*

3. *Houde I, et al. Mycophenolate mofetil, an alternative to cyclosporine A for long-term immunosupression in kidney transplantation? Transplantation 2000;70:1251.*

4. *Dudley CR, for the MMF „Creeping Creatinine Study Group": MMF substitution for CsA is an effective and safe treatment of chronic allograft dysfunction: results of a multi-center randomised controlled study ATC Washington, May 2002, Abstr.#41).*

5. *Oberbauer R, et al. Long-term improvement in renal function is shown in patients treated with sirolimus (Rapamune®) and cyclosporine withdrawal: 2-year results of Rapamune Maintenance Reginem Trial. XIX. ITC Miami, August 2002, Abstr.#254.*

Infekce polyomavirem BK po transplantaci ledviny

Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy i renal-transplant recipients. N Engl J Med 2002;347:1494–1495.

V posledních letech musela být diferenciální diagnóza zhoršení funkce transplantované ledviny rozšířena o další nosologickou jednotku – o nefropatii vyvolanou polyomavirem typu BK. Diagnostika BKV infekce je obtížná, protože prevalence polyomaviru v séru běžné populace je téměř 90%. Z předchozích prací je známo, že polyomavirová BK nefropatie se po transplantaci ledviny vyskytuje asi u 1-5 % příjemců.

Hans Hirsch z Basilejské univerzity ve Švýcarsku sledoval v období mezi lednem 1999 a srpnem 2000 celkem 78 nemocných po transplantaci ledviny. Snažil se prokázat virové inkluse v buňkách močového sedimentu (tzv. decoy[1] buňky) a pomocí PCR i přítomnost BKV-deoxyribonukleové kyseliny v plazmě příjemců. Močový sediment byl vyšetřován v prvním půlroce po transplantaci jedenkrát měsíčně. PCR byla prováděna ve 3., 6. a 12. měsíci i v každém bioptickém vzorku ledvinné tkáně. Všichni nemocní byli léčeni tacrolimem nebo mykofenolát mofetilem, nebo oběma imunosupresivy současně. Tyto látky jsou podezírány, že zvyšují citlivost k BKV nefropatii. Střední doba sledování celé skupiny nemocných činila 85 týdnů. Typické virové inkluse v buňkách močového sedimentu byly zjištěny téměř u jedné třetiny