

Dlouhodobé výsledky studie ZEUS

Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, Wüthrich RP, Scheidl S, May C, Paulus EM, Mühlfeld A, Wolters HH, Pressmar K, Stahl R, Witzke O; on behalf of the ZEUS study investigators. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 2012;12:1528–1540.

Zatímco inhibitory kalcineurinu (CNI) chrání transplantovaný orgán před rejekcí, jejich dlouhodobá léčba je spojena se vznikem nefrotoxicity, kardiovaskulárních komplikací a nádorů. Několik klinických studií zjišťovalo účinnost inhibitorů mTOR (sirolimu a everolimu) jako náhradu CNI. Poznatky ze současných studií hovoří o vyšším riziku rejekce, pokud jsou inhibitory mTOR jako náhrada za CNI užity ihned po transplantaci ledviny. Proto takováto léčba není běžně doporučována. Místo toho je více pozornosti věnováno režimům využívajícím inhibitory mTOR a nízké dávkování CNI a nebo režimům, kdy inhibitory mTOR nahrazují CNI po uplynutí kritického potransplantačního období, kdy je riziko akutní rejekce vyšší. Ukončení podávání CNI po tomto kritickém období tak může pomoci zabránit vzniku chronických intersticiálních změn, které CNI způsobují. Byla provedena řada studií s konverzí CNI za inhibitory mTOR ve třech nebo šesti měsících po transplantaci, ale dlouhodobé výsledky těchto režimů nejsou známy.

Studie ZEUS byla otevřená multicentrická studie ve které bylo 300 nemocných randomizováno k pokračování léčby cyklosporinem A nebo místo cyklosporinu A k léčbě everolimem 4,5 měsíce po transplantaci ledviny. Jednoroční výsledky již byly publikovány a nyní jsou zde prezentovány výsledky po dvou a třech letech extenze studie.

V této studii byli všichni nemocní léčeni s indukční imunosupresí s basiliximabem, mykofenolátem sodným (Myfortic) a steroidy. Cyklosporin A byl v rameni s everolimem eliminován v průběhu čtyř týdnů. Koncentrace cyklosporinu A byly udržovány mezi 100–150 ng/ml od šestého měsíce po transplantaci. Sledování nemocných bylo protaženo o další dva roky a při kontrolních návštěvách byly zaznamenány běžné klinické údaje.

Z 300 randomizovaných nemocných dokončilo 12 měsíců studie 269 nemocných, 131 ve skupině s cyklosporinem a 138 ve skupině s everolimem. Z 24měsíčního sledování byla získána kompletní data od 264 nemocných a z 36měsíčního sledování od 253 nemocných.

Původní imunosupresivní režim, ke kterému byli nemocní randomizováni, byl na konci sledovaného období používán u 54 % nemocných randomizovaných k léčbě everolimem a u 65,5 %

nemocných randomizovaných k léčbě cyklosporinem. CNI byly do léčby vráceny u 24,5 % ve 24 měsících a u 28,4 % nemocných randomizovaných k léčbě everolimem. Údolní koncentrace everolimu byla ve 24. měsíci 6,9 a ve 36. měsíci 5,8 ng/ml, což bylo pod doporučené dávkování. U 46 nemocných, u kterých bylo podávání everolimu ukončeno, byla před jeho vysazením údolní koncentrace 6,5 ng/ml. Ze 145 nemocných léčených cyklosporinem A, bylo deset nemocných převedeno na léčbu s tacrolimem a deset nemocných bylo převedeno na léčbu inhibitory mTOR. Glomerulární filtrace ve 24. měsíci byla u nemocných randomizovaných k léčbě everolimem o 7,8 ml/min vyšší než u randomizovaných k léčbě cyklosporinem a ve 36. měsíci byl rozdíl 7,3 ml/min. Podobné rozdíly byly pozorovány také ve skupinách nemocných skutečně léčených přípravkem, ke kterému byly určeny randomizací. Pokud byli nemocní převedeni z určené terapie na jinou, rozdíly v glomerulární filtraci nebyly pozorovány. Nemocní léčení everolimem měli vyšší proteinurii ve 24. měsíci (0,47 g vs. 0,14 g/den) i ve 36. měsíci (0,44 vs. 0,14 g/den). Na druhou stranu podíl pacientů se signifikantní proteinurií > 1 g byl u everolimu 5,8 % a u cyklosporinu 4,2 %. Biopticky potvrzené akutní rejeckce byly od randomizace do 36. měsíce signifikantně vyšší ve skupině s everolimem (13 % vs. 4,8 %), většina rejeckcí byla mírná a vyskytla se během prvního roku studie. Selhání dvou štěpů během 36měsíčního sledování bylo zaznamenáno jak ve skupině s everolimem, tak i s cyklosporinem. Podobně tři nemocní v každé skupině zemřeli během 36měsíčního sledování. Třináct malignit bylo zaznamenáno během celého období, osm malignit bylo zaznamenáno ve skupině s cyklosporinem a šest malignit u nemocných léčených everolimem. Výskyt infekčních komplikací byl v obou ramenech podobný, stejně jako četnost hospitalizací. Nebyl pozorován rozdíl v hodnotě krevního tlaku ani v koncentraci hemoglobinu. Nižší počet leukocytů byl pozorován u nemocných s everolimem, ale leukopenie byla vzácná.

Tato studie ukázala, že změna imunosuprese z cyklosporinu na everolimus 4,5 měsíce po transplantaci ledviny vede ke zlepšení renální funkce štěpu, které přetrvává tři roky. Tato změna imunosuprese je spojena s vyšším výskytem lehčích akutních rejeckcí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Inhibitory mTOR jsou imunosupresiva používaná v transplantaci medicíně v České republice od roku 2000. Sirolimus (rapamycin) a jeho derivát everolimus (40-hydroxyethyl rapamycin) se používaly v rozličných imunosupresivních kombinacích.

Inhibitory mTOR byly původně indikovány pro kombinační léčbu s cyklosporinem. Brzy se ukázalo, že tato kombinace je velmi účinná ve svém imunosupresivním potenciálu, ale je také spojena s větší toxicitou, včetně nefrotoxicity, a proto byly následně doporučovány podstatně nižší dávky. Otázku, zdali je možno léčit od počátku bez CNI, zodpověděla studie Symphony, ve které skupina léčená jenom sirolimem a mykofenolát mofetilem měla vyšší výskyt akutních rejeckcí a horší přežití štěpů (Ekberg H et al., 2007). Proto se nyní považuje nejlepší větev ze studie Symphony za referenční, tedy indukce s basiliximabem, vyšší dávkování MMF a nízké dávkování tacrolimu spolu se steroidy. Nicméně u některých nemocných může být výhodné změnit léčbu z CNI na inhibitory mTOR. Léčba sirolimem má v současnosti určité zdůvodnění u všech nemocných s anamnézou malignity a u těch nemocných, kdy byla malignita zjištěna po transplantaci. Důvodem jsou protinádorové vlastnosti sirolimu. Ty byly ověřeny u pokročilého renálního karcinomu, Kaposiho sarkomu a potransplantačních lymfoproliferací. Deriváty sirolimu jsou

předmětem mnoha onkologických studií. Je ale třeba poznamenat, že neexistují prospektivní randomizované studie, a tudíž jde pouze o doporučení založená na zkušenosti. Předpokládá se, že takováto léčba bude úspěšná i u všech novotvarů, jejichž růst je řízen signalizací k mTOR. Mezi takové patří tumory při tuberózní skleróze, lymfangioleiomyomatóze a dalších vzácných onemocněních. Role inhibitorů mTOR u kožních nádorů se zdá být nadějná, nejde ovšem o léčbu nádoru, ale o odložení rozvoje nebo progresu tumoru (Campbell SB et al., 2012).

Otázku, jak pacienty převádět z léčby založené na CNI na inhibitory mTOR, řešilo několik studií. Studie CONVERT například prokázala, že změnu je třeba provést pouze u nemocných, kteří nemají signifikantní proteinurii a glomerulární filtraci > 40 ml/min/1,73 m² (Schena FP et al., 2009), jinak není dosaženo dobrých výsledků. Klinické zkušenosti ale svědčí o vyšším výskytu rejeckcí, když je změna provedena příliš brzy. Ve studii ZEUS byli z léčby založené na CNI převáděni na inhibitory mTOR nemocní průměrně po 4,5 měsíce, což lze hodnotit jako velmi brzy. Randomizováni ale byli nemocní se stabilní funkcí štěpu, bez rejeckcí. Přesto byl následný výskyt rejeckcí po převodu i v populaci nemocných s nízkým imunologickým rizikem signifikantně vyšší. Autoři studie uvádějí, že je to nízká cena za lepší renální funkci. To ale nemusí být zcela přesné. U nemocných, kteří byli převedeni z inhibitorů mTOR na jinou léčbu, již žádné rozdíly v glomerulární filtraci pozorovány nebyly. Zjevně šlo o nemocné, u kterých byla verze spojena s výskytem rejeckcí nebo s dalšími komplikacemi. Je jisté, že zlepšení glomerulární filtrace je důsledkem eliminace prerenální vazokonstrikce aferentní arterioly, podobné zlepšení je pozorováno ve všech studiích, kde byl cyklosporin nebo tacrolimus vyrazen z léčby. Zbývá tak zodpovědět otázku, kolik dalších pacientů bude postupně převáděno na jinou medikaci pro selhání účinnosti terapie bez inhibitorů kalcineurinu. O tom, že zbylí nemocní budou mít výtečnou renální funkci, není třeba pochybovat. Lepší identifikace nemocných, kteří by mohli mít dlouhodobě prospěch z léčby everolimem (a MMF se steroidy), by mohla pomoci k širšímu rozšíření léčebného postupu navrženého touto studií. Právě pro selhání účinnosti a nežádoucí účinky se totiž výše komentovaný postup prakticky nikde nepoužívá.

Literatura

- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–2575.
- Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant* 2012;12:1146–1156.
- Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT Trial. *Transplantation* 2009;87: 233–242.