

Imunosuprese po transplantaci ledviny

Ondřej Viklický

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

Úspěch transplantace ledviny závisí na kvalitě dárcovského orgánu, chirurgického výkonu a imunosupresivním režimu. Bezprostředně před a krátce po transplantaci používá indukční imunosuprese, založená na depleci nebo bloádě funkce T lymfocytů. U nemocných v riziku rejekce se používá antithymocytární globulin, u nemocných v nízkém riziku pak monoklonální protilátka basiliximab proti receptoru pro interleukin 2. Dlouhodobá imunosuprese se skládá většinou z kombinace inhibitoru kalcineurinu (takrolimus nebo cyklosporin A) spolu s inhibitorem syntézy purinů mykofenolát mofetilem a steroidy. V případě anamnézy malignit připadá do úvahy alternativní léčba inhibitory proliferace signálu (sirolimem nebo everolimem). V případě výskytu rejekce se používají pulzy steroidů a v případě neúspěchu této léčby pak antithymocytární globulin. Dlouhodobá imunosuprese je zatížena výskytem mnoha vedlejších účinků – infekcí, kardiovaskulárních komplikací, nefrotoxicity a tumorů. Mezi nová nadějná nonnefrotoxická imunosupresiva patří fúzní protein belatacept. U ostatních nových molekul zatím probíhá klinické zkoušení.

Klíčová slova: transplantace ledviny, takrolimus, mykofenolát mofetil, sirolimus, rejekce.

Immunosuppression after kidney transplantation

Successful kidney transplantation depends on the quality of the donor organ, surgical procedure and immunosuppressive regimen. Immediately before and shortly after transplantation, induction immunosuppression is used, based on T lymphocyte depletion or blockade of function. In patients at risk of rejection, antithymocyte globulin is used while, in patients at low risk, monoclonal antibody basiliximab against interleukin-2 receptor is used. Long-term immunosuppression mostly consists of a combination of calcineurin inhibitor (tacrolimus or cyclosporin A) together with mycophenolate mofetil, an inhibitor of purine synthesis, and steroids. When there is a history of malignancy, alternative treatment with proliferation signal inhibitors (sirolimus or everolimus) comes into question. When rejection occurs, steroid pulses are used; if this treatment fails, antithymocyte globulin is used. Long-term immunosuppression is burdened with the occurrence of a number of adverse effects, including infection, cardiovascular complications, nephrotoxicity and tumours. New promising nonnephrotoxic immunosuppressants include belatacept, a fusion protein. The other new molecules are currently subject to clinical trials.

Key words: kidney transplantation, tacrolimus, mycophenolate mofetil, sirolimus, rejection.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 98–102

Úvod

Úspěšná transplantace ledviny závisí především na dvou faktorech – chirurgickém zákroku a potlačení rejekce štěpu imunosupresivní léčbou. Imunosuprese používaná v současnosti je spojena s výborným jednorocním přežíváním štěpů (90–93 %) i nemocných (95 %), v pětiletém intervalu již ale tyto výsledky tak úspěšné nejsou (66 % přežití štěpů a 79 % přežití příjemců). Ukazuje, že hlavní důvod proč transplantované ledviny v dlouhodobém sledování ztrácí svoje funkce, je hlavně v chronické rejekci – imunitní reakci, kdy je ledvina postupně odhojována, zvláště procesem, který je zprostředkovan tvorbou protilátek proti dárcovským HLA antigenům. Navíc imunosupresivní preparáty přispívají ke vzniku dalších komplikací ovlivňujících osud štěpu i nemocného, jako jsou infekce, nádory a kardiovaskulární komplikace. Obtížným úkolem transplantologů je tak nalézt rovnováhu mezi účinnou imunosupresí potlačující rejekci a imunosupresí spojenou s vedlejšími účinky.

1. Imunosupresivní režimy

Imunosupresivní režimy můžeme rozdělit podle doby jejich použití a indikací na indukční, udržovací a antirejekční imunosupresi.

Indukční léčbou je označovaná velmi intenzivní imunosuprese v časném období po transplantaci. Jejím cílem je zabránit rejekci štěpu v období, kdy je imunitní odpověď na aloantigen nejintenzivnější. Vždy se při samotné transplantaci aplikuje **metylprednisolon** (500 mg) před reperfuzí a většina center aplikuje stejnou nebo nižší dávku i první pooperační den. V případě vyššího rizika rejekce se podávají depleční polyklonální protilátky proti T lymfocytům (**králičí antithymocytární globulin**), dříve používané monoklonální protilátky proti znaku CD3 na T lymfocytech (muromonab) nejsou k dispozici. V USA i v západní Evropě se stále více používá monoklonální protilátka anti-CD52, což je **alemtuzumab** (Campath 1H), která sice zatím nemá transplantační indikace, ale způsobí dlouhodobou depleci T i B lymfocytů a je cenově velmi výhodná. Indukce s monoklonálními protilátkami proti znaku CD25 – receptoru pro interleukin 2 (**basiliximab**) umožňuje oddálené nasazení kalcineurinových inhibitorů nebo časně vysazení kortikosteroidů. Většinou se ale tyto monoklonální protilátky používají jako posílení udržovací imunosuprese. Monoklonální protilátka proti B lymfocytům (anti-CD20, **rituximab**) se v současnosti uplatňuje v režimech potlačujících humorální rejekci (při plánované transplantaci ABO inkompa-

tibilního štěpu. Ve zvláštních případech, kdy hrozí protilátkami zprostředkovaná (humorální) rejekce, se dnes před transplantací provádí plazmaferéza a nemocný dostává po transplantaci **intravenózní imunoglobuliny**, ev. rituximab. Příklad imunosupresivního režimu u nemocného ve vyšším riziku rejekce je uveden v tabulce 1.

Udržovací imunosuprese je méně intenzivní než indukční a jejím cílem je profylaxe akutní rejekce. Jednotlivá imunosupresiva, což jsou malé molekuly, se kombinují do tzv. imunosupresivních režimů. Nejčastěji se udržovací imunosupresivní režim skládá z trojkombinace imunosupresiv. Vždy jsou alespoň z počátku přítomny inhibitory kalcineurinu (**takrolimus** nebo **cyklosporin A**), které jsou oprávněně považovány za základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích. Tyto preparáty se většinou kombinují s přídatným antiproliferačně působícím imunosupresivem (**mykofenolát mofetil**, **mykofenolát sodný**, dříve **azathioprin**) a s **kortikosteroidy**. Kombinace inhibitorů kalcineurinu se **sirolimem** nebo **everolimem** jsou spojeny s vysokým imunosupresivním potenciálem, ale bohužel i s prokazatelnou nefrotoxicitou. Tyto léky se pro své protinádorové účinky dnes uplatňují především u nemocných s anamézou nebo s výskytem ne-

oplaží po transplantacích. Dávky imunosupresiv se postupně snižují a v případě vedlejších účinků se trojkombinace mění na dvojkombinaci nebo dokonce na monoterapii. Přidatná imunosupresiva je možno měnit podle výskytu vedlejších účinků. V současnosti se preferuje imunosupresivní režim, který je dlouhodobě založen na vyšších dávkách mykofenolát mofetilu (2 g/den) a nižších hladinách takrolimu (údolní hladiny 3–5 ng/ml) (1). Klinické zkušenosti svědčí pro oprávněnost tohoto přístupu v případě podezření na toxicitu inhibitorů kalcineurinu a při nízkém imunologickém riziku, kdy nehrozí nebezpečí rejekce. Z nových preparátů se asi nejdále v klinickém zkoušení dostal fúzní protein **belatacept**, jeho zjevnou nevýhodu je jeho intravenózní podávání. Je nutné poznamenat, že imunosupresiva používaná k udržovací imunosupresi nejsou vzájemně zaměnitelná a velmi záleží na zkušenosti lékařů s tím kterým preparátem. Imunosupresiva jsou obecně preparáty s úzkým terapeutickým oknem a navíc se navzájem potencují (bohužel nejen z hlediska účinnosti, ale i z hlediska vedlejších účinků).

Antirejekční terapie by se měla používat, vzhledem ke svým vedlejším účinkům, vždy se znalostí histologického nálezu, který je rozhodující pro zvolení optimální léčby. V případě biopsky ověřené akutní rejekce zprostředkované T lymfocyty se používají opakované pulzy metylprednisolonu, v případě rezistence rejekce ke steroidům se používají antilymfocytární preparáty (antithymocytární globuliny). Vaskulární rejekce jsou léčeny preferenčně s antithymocytárními globuliny, metylprednisolon by totiž nemusel být účinný. Akutní humorální rejekce se léčí kombinací plazmaferéz a intravenózních globulinů, v případě rezistence je podáván rituximab, v úvahu přichází splenektomie a nebo recentně bortezomib.

2. Imunosupresiva používaná v současnosti dlouhodobě po transplantaci ledviny
Inhibitory kalcineurinu

Takrolimus a cyklosporin A představují i nadále základní stavební kameny imunosuprese po orgánových transplantacích. Cyklosporin A (CsA) byl zaveden do terapeutických schémata v osmdesátých letech a rychle se stal imunosupresivem první volby, protože zcela významně zlepšil jednorocní přežívání transplantovaných ledvin (2). Cyklosporin A je lipofilní cyklický undekapeptid a takrolimus je makrolidové imunosupresivum. Pro svoji účinnost a menší inter- a intra-individuální farmakokinetickou variabilitu se stal takrolimus upřednostňovaným preparátem. Biologickou dostupnost takrolimu a cyklosporinu A a takrolimu ovlivňují

Tabulka 1. Imunosupresivní režim po transplantaci ledviny u nemocného v riziku akutní rejekce

	Den 0–1	Den 2–6	Den 7–30	Den 30–3 měsíce
Advagraf	0,2 mg/kg	10–15 ng/ml	10–15 ng/ml	5–10 ng/ml
Cellcept	2 × 1 g	2 × 500 mg	2 × 1 g	2 × 500 mg
Prednison	MP 500 mg	20 mg	20 mg → 15 mg	15 mg → 7,5–5 mg
Thymoglobuline	na sále: 2 mg/kg den 1: 1 mg/kg	1,0 mg/kg	0	0

Tabulka 2. Interakce léků s takrolimem a cyklosporinem

Zvyšují krevní hladiny CsA a TAC	Snižují krevní hladiny CsA a TAC	Zvyšují nefrotoxicitu CsA a TAC
Ketoconazol Fluconazol Erythromycin Diltiazem Verapamil Nicardipin Metoclopramid Metylprednisolon Sirolimus (jen u CsA)	Antikonvulzanty: fenytoin, fenobarbital, carbamazepin, ostatní Antibiotika: Rifampicin, Rifabutin Nesteroidní antirevmatika Grapefruitová šťáva!	Amfotericin B Aminoglykosidy Cisplatina

zejména enzymatický systém cytochromu P450 a membránového transportéru glykoproteinu P v játrech a ve střevě. V současnosti používané mikroemulze cyklosporinu A a takrolimu nepotřebují pro svou absorpci žluč a ani renální poškození neovlivňuje jejich farmakokinetiku. Účinek takrolimu a cyklosporinu A spočívá především v inhibici syntézy interleukinu-2 mechanismem obsahujícím blokádu kalcineurinu, proto se tyto preparáty také označují jako inhibitory kalcineurinu. Intracelulárně se jak takrolimus, tak i cyklosporin A váží na imunofiliny a takto vytvořený komplex se následně váže a blokuje aktivitu enzymu kalcineurinu, proteinu ovlivňujícím intracelulární přenos kalcia. Výsledkem této inhibice je narušení na kalcium závislém přenosu signálu k jaderným faktorům podílejících se na transkripci genů pro cytokiny, především pro interleukin-2.

Cyklosporin A je obvykle nasazován v dávkách 8–10 mg/kg/den (rozdělené do dvou dávek po 12 hodinách) s tím, že se další dávkování upravuje podle výše údolních hladin (hladiny změřené před další dávkou, tzv. C₀). Některá centra upřednostňují řízení léčby cyklosporinem podle hladin získaných za dvě hodiny po podání léku (C₂). Tyto hladiny sice lépe korelují se skutečnou expozicí cyklosporinem (měřené zkrácené plochy pod křivkou AUC_{0–4}), ale vzhledem k dvouhodinovému posunu odběru krve od ranní dávky se nejedná o praktický postup, jehož výsledky mohou být hrubě zkresleny nepřesným odběrem. Úvodní údolní hladiny C₀ mají být mezi 200–300 ng/ml, v delším časovém úseku po transplantaci jsou doporučovány hladiny výrazně nižší, nyní 75–150 ng/ml. Pokud je nemocný léčen mykofenolát mofetilem, je dlouhodobá léčba na dolní

hranici terapeutického rozmezí bezpečná. K dispozici existuje originální přípravek mikroemulze cyklosporinu A Sandimmun Neoral® (Novartis) a nebo mikrodisperzní přípravek Equoral® (Teva). Ve světě existují další generické cyklosporiny. Jednotlivé cyklosporiny není možno jednoduše zaměňovat, protože se mohou lišit ve své biologické dostupnosti a ověření údolních hladin je vždy při změnách nezbytné.

Takrolimus se podává rovněž ihned po nástupu peristaltiky, úvodní dávky jsou 0,2 mg/kg ve dvou dávkách s tím, že údolní hladiny takrolimu jsou doporučovány mezi 10–15 ng/ml. Hladiny vyšší než 20 ng/ml jsou prokazatelně spojeny s rizikem vzniku diabetu po transplantaci. V delším časovém úseku po transplantaci mají být údolní hladiny nižší – 5–8 ng/ml. K dispozici je už i forma s pozvolnějším uvolňováním, která je možno podávat jednou denně. Doporučené denní dávky a údolní hladiny jsou identické, zkušenosti ukazují na nutnost vyšších dávek k zajištění stejných plazmatických hladin krátce po transplantaci. Takrolimus je dostupný jako Prograf® (Astellas), jeho modifikovaná forma pro užívání jednou denně je známá pod názvem Advagraf® (Astellas). V případě léčby takrolimem a cyklosporinem A je třeba věnovat velkou pozornost lékovým interakcím, protože poddávkování může vést k rejekci pro štep s fatálními následky (tabulka 2).

Takrolimus a cyklosporin A se liší ve skladbě svých vedlejších účinků. Léčba s takrolimem je spojena s významně vyšším rizikem nově vzniklého diabetu mellitu po transplantaci ledviny a vyšší dávkování je spojeno s neurotoxicitou, léčba s cyklosporinem A je oproti takrolimu spojena s vyšším výskytem hyperlipidemií, hypertenze

a hyperurikemií a kosmetickými abnormalitami (3). Společným vedlejším účinkem pro oba preparáty je nefrotoxicita, která může být jak akutní, tak i chronická a ta se může podílet dlouhodobě i na ztrátě funkce transplantované ledviny. Akutní nefrotoxicita má vztah k jejich dávce, může být vratná, když se podávání léku zastaví.

Mykofenolát mofetil

V roce 1995 povolila americká FDA mykofenolát mofetil (MMF) jako lék určený k potlačení akutní rejekce transplantované ledviny. MMF se rychle stal standardním imunosupresivním preparátem, který ve svých indikacích nahradil azathioprin. Řada studií prokázala, že jeho zavedení bylo oproti azathioprinu spojeno se signifikantním snížením výskytu akutní rejekce a s prodloužením přežití transplantovaných ledvin (4). V současnosti se MMF používá s úspěchem i v nefrologii a revmatologii. MMF je ester mykofenolové kyseliny, která má antimetabolické vlastnosti a inhibuje syntézu purinů. MMF je k dispozici jako preparát Cellcept® (Roche), mykofenolát sodný je prodejní jako preparát Myfortic® (Novartis). Na světovém i českém trhu rychle přibývá generických výrobců MMF.

Obvyklé dávkování kolísá od 250 mg do 1,5 g dvakrát denně podle míry rizika rejekce a tolerance léčby ze strany pacienta. V případě rozpaků nad dávkami je možno změřit zkrácenou plochu pod křivkou, jednorázové změření údolních hladin před dávkou nemá valný klinický význam. V případě léčby s cyklosporinem A by dávky měly zůstat 2×1 000 mg, protože je známo, že cyklosporin snižuje hladiny mykofenolové kyseliny. V případě léčby s takrolimem je možno po měsíci dávku snížit na 2×500 mg protože podobná interakce popsána nebyla. Zřejmě dobrou alternativou k tomuto přístupu je výše uvedená léčba vyššími dávkami MMF spolu s nízkou expozicí takrolimu. Hlavní vedlejší účinky léčby s MMF jsou gastrointestinální komplikace, nejčastějšími jsou průjem, nauzea, zvracení, ulcerace v ústech a ulcerace v tlustém střevě. Leukopenie a anémie se vyskytují poměrně často. Všechny tyto vedlejší účinky se zmírňují snížením dávky MMF. Léčba s MMF byla také spojena s vyšším výskytem cytomegalovirové infekce (5).

mTOR inhibitory

Označení této skupiny vyplývá z mechanismu jejich účinku, kdy se tato makrolidová imunopresiva (sirolimus a everolimus) v cytoplasmě vážají na kinázu označenou jako mTOR (mammalian target of rapamycin), někdy se tyto léky označují také jako inhibitory proliferačního signálu.

Sirolimus dobře proniká do všech tkání a buňek a je metabolizován systémem cytochromu P-450. Z 90 % je sirolimus vylučován do žluče a jaterní dysfunkce vede ke zvýšení jeho hladin. Po vazbě na svůj cytoplazmatický imunofilin FKBP (stejný imunofilin, na který se váže takrolimu) se sirolimus (a to samé platí i o everolimu) váže nikoliv na kalcineurin, ale na vazebné proteiny rapamycinu (mTOR: mammalian target of rapamycin). Vazba komplexu FKBP-sirolimus blokuje tzv. třetí signál od receptorů pro cytokiny (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) a růstové faktory (TGF-β1) tím, že způsobí zablokování fosforilace ribozomálních proteinů (p70S6), cyklin-dependentních kináz a některých dalších regulátorů buněčného cyklu, čímž dojde k zastavení buněčného cyklu v pozdní G1/S fázi. Sirolimus tak blokuje buněčnou proliferaci (6).

Sirolimus zvyšuje hladiny cyklosporinu A a zvyšuje jeho toxicitu, především nefrotoxicitu a hypertenzi. Cyklosporin A také obráceně zvyšuje hladiny sirolimu. Kombinace sirolimu a inhibitorů kalcineurinu zvyšuje i jejich imunopresivní účinnost; toho lze využít při léčbě rezistencí rejekcí nebo u nemocných ve vysokém imunologickém riziku. Takováto dlouhodobá léčba je ale problematická vzhledem k četným vedlejším účinkům této léčby. Pro významnou potenciální nefrotoxicitu sirolimu i everolimu představují spíše alternativu k inhibitorům kalcineurinu. Novou indikací pro převod na sirolimus představují malignity před nebo po transplantaci. Léčba se rovněž řídí údolními hladinami. První dávka by měla být 4 mg jednou denně po dobu prvního týdne, kdy se změří údolní hladiny. Cílové hladiny sirolimu i everolimu by měly být udržovány mezi 4–8 ng/ml.

Sirolimus je dostupný jako Rapamune® (Wyeth) v tabletách po 1 nebo 2 mg. Everolimus je 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin známý jako everolimus (Certican®, Novartis) v tabletách po 0,25 a 0,75 mg. Podává se na rozdíl od sirolimu dvakrát denně.

Sirolimus a everolimus mají rozličné vedlejší účinky. Četné jsou hematologické komplikace, leukopenie a trombocytopenie. Opožděné hojení ran a dehiscence je typickou komplikací vyplývající z antiproliferačního účinku inhibitorů mTOR. Obvyklá je rovněž hyperlipidemie, zvláště hypertriglyceridemie. Časté jsou rovněž kožní změny připomínající akné. mTOR inhibitory mohou opoždět rozvoj funkce štěpu po transplantaci z důvodů prodloužení hojení akutní tubulární nekrózy.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy představují i nadále základní preparáty pro udržovací i antirejekční imu-

nosupresi, zvláště pro nemocné po opakovaných transplantacích a u nemocných v riziku rejekce. Prednison, prednisolon a metylprednisolon se rychle vstřebávají a mají krátký poločas v plazmě avšak dlouhý biologický poločas. Jejich účinek spočívá v kombinaci protizánětlivých a imunopresivních účinků. Hlavní imunopresivní efekt vazby na steroidní receptor spočívá v regulaci transkripce nukleárního faktoru-kappa B, odpovědného za přepis genů pro zánětlivé cytokiny. Imunosupresivní účinek steroidů je komplexní a zahrnuje potlačení produkce cytokinů, adhezivních molekul, ovlivňující apoptózu a aktivaci zánětlivých buněk. Methylprednisolon se podává jako indukční preparát v dávkách od 250 mg do 1 g v perioperačním období. Prednison se podává v sestupných dávkách (z obvyklých 20 mg/den na 2,5–5 mg/den). Řada transplantačních center vysazuje steroidy z imunopresivního režimu s cílem omezit jejich vedlejší účinky. Vedlejší účinky steroidů jsou časté a významné. Patří mezi ně katarakta, osteoporóza, vaskulární nekróza hlavičky femoru, dále jsou to hypertenze, diabetes, dyslipidemie, cushingoidní změny, psychické změny, poruchy spánku, vředová choroba, pankreatitida, perforace colon, zvýšená chuť k jídlu a obezita.

Převzato z: *Prakt. lékáren. 2010; 6(2): 84–86*

Literatura

1. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357(25): 2562–2575.
2. Bennett WM, De Mattos A, Meyer MM, Andoh TF, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy. The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 1089–1100.
3. Vincenti F, Friman S, Schuermann E, Rostaing L, Nenesen T, Campistol JM, et al on behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral® C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am J Transplantation* 2007; 7: 1506–1514.
4. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation.* 1997; 63(1): 39–47.
5. Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al. Severe diarrhoea in renal transplant recipients: result of the DIDACT study. *Am J Transplant* 2006; 6: 1466–1472.
6. Sehgal SN. Rapamune (sirolimus, rapamycin): An overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 660.

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM

Videňská 1958, 140 21 Praha 4

ondrej.viklicky@medicon.cz