

## Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca

Michał Zakliczyński<sup>1</sup>, Mirosław Garlicki<sup>2</sup>, Piotr Przybyłowski<sup>3</sup>, Małgorzata Sobieszkańska-Małek<sup>4</sup>, Marian Zembala<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii ŚUM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

<sup>2</sup>Oddział Kardiologii Szpitala MSWiA, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>4</sup>Instytut Kardiologii, Warszawa



Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (4): 425–427

### Standardy Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego

1. Leczenie immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukcyjną terapię przeciwciałami [1], wynika to jednak raczej z doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych niż z indywidualnych wskazań do ich podania u wybranych pacjentów. Ponieważ istnieje ograniczona liczba perspektywnych badań randomizowanych, niekiedy trudno jest obiektywnie określić korzyści płynące z zastosowania poszczególnych leków. Za główne przyczyny braku takich badań przyjmuje się ograniczoną liczbę ośrodków prowadzących transplantacje serca oraz małą liczbę przeszczepów wykonywanych rocznie w tych ośrodkach [2]. Największe rejestry chorych po transplantacji serca nie wykazują, by jakiegokolwiek schemat leczenia immunosupresyjnego wydłużał przeżycie, jednak przewaga taka jest ewidentna w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono epizodu istotnego odrzucenia w pierwszym roku po transplantacji [3].
2. Inhibitory kalcyneuryny: zarówno cyklosporyna, jak i takrolimus mogą być stosowane w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego, natomiast nie należy ich ze sobą łączyć. Nie wykazano przewagi żadnego z tych leków w zakresie poprawy przeżycia pacjentów. Natomiast u pacjentów, którzy otrzymali takrolimus, odnotowuje się mniej epizodów ostrego odrzucenia [4, 5]. Również porównanie skuteczności dwóch najczęściej stosowanych obecnie schematów immunosupresji po transplantacji serca – cyklosporyna-A z mykofenolanem mofetylu i takrolimusem z mykofenolanem mofetylu – wykazuje przewagę takrolimusu, polegającą na zmniejszeniu częstości występowania ostrego odrzucenia przy porównywalnym profilu działań ubocznych [6].
3. Zastosowanie cyklosporyny i takrolimusu w pierwotnym schemacie immunosupresji jest związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Po podaniu cyklosporyny może wystąpić upośledzenie funkcji nerek, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia. Natomiast podanie takrolimusu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy *de novo* [5]. Zatem o podaniu cyklosporyny lub takrolimusu w pierwotnym schemacie immunosupresji powinny decydować nie tylko względy ekonomiczne. Decyzja o zastosowaniu jednego z tych leków powinna być podjęta dla każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści zastosowania danego leku wobec ryzyka działań niepożądanych.
4. Podstawowym wskazaniem do zastąpienia cyklosporyny takrolimusem są nawracające epizody ostrej reakcji odrzucenia przeszczepu serca. Wykazano, że zamiana cyklosporyny na takrolimus wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem odsetka ostrej reakcji odrzucenia, ale również z poprawą parametrów gospodarki lipidowej [7]. Ponadto wystąpienie nasilonych działań niepożądanych po zastosowaniu cyklosporyny (wysokie nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, hipercholesterolemia, neurotoksyczność, przerost dziąseł, hirsutyzm) może być wskazaniem do zamiany cyklosporyny na takrolimus. Natomiast takrolimus ma silniejsze działanie diabetogenne i może powodować u niektórych chorych łysienie. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po takrolimusem można go zastąpić cyklosporyną.
5. Postać farmaceutyczna takrolimusu do podawania raz na dobę zgodnie z opisem rejestracyjnym może być wykorzystana u pacjentów, u których stosowanie dotychczasowej formy takrolimusu podawanego co 12 godz. nie przynosi zadowalającego efektu. Jak dotąd brak opublikowanych doniesień klinicznych porównujących skuteczność obu postaci takrolimusu, wydaje się jednak, że szczególną korzyść z wprowadzenia formuły do stosowania raz na dobę odniosą pacjenci, którym problemy stwarza konieczność wielokrotnego przyjmowania leków w ciągu doby [8].

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Michał Zakliczyński, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 273 36 03, faks +48 32 237 33 786, zaklmed@onet.pl

6. Inhibitory kalcyneuryny powinny być podawane pod kontrolą ich stężenia podstawowego (przed podaniem kolejnej dawki) w krwi pełnej. Generalną zasadą jest, że wyższe stężenia inhibitorów kalcyneuryny stosuje się w pierwszym roku po transplantacji, a niższe w okresie późniejszym oraz w zależności od zastosowanych jednocześnie innych leków immunosupresyjnych. Dawkowanie cyklosporyny-A może być ustalane na podstawie 12-godzinnego profilu farmakokinetycznego (AUC), jednak najczęściej wykorzystuje się do tego celu oznaczenia minimalnych stężeń leku ( $C_0$ ) [9]. Zakres stężeń terapeutycznych  $C_0$  dla cyklosporyny-A uzyskiwanych we krwi pełnej mieści się w przedziale 100–400 ng/ml. Obecnie stwierdzono lepszą korelację AUC z poziomem maksymalnym ( $C_2$ ) niż z poziomem minimalnym ( $C_0$ ), co pozwala na bezpieczne zmniejszenie dawki cyklosporyny przy zachowaniu optymalnego efektu terapeutycznego [10, 11]. W praktyce klinicznej oznaczane w pełnej krwi minimalne poziomy takrolimusu powinny mieścić się w przedziale 10–20 ng/ml bezpośrednio w okresie pooperacyjnym, a następnie można je zmniejszyć do 5–15 ng/ml.
7. Do leków hamujących proliferację limfocytów należy mykofenolan mofetylu i azatiopryna. W porównaniu z azatiopryną, zastosowanie mykofenolanu mofetylu (w kombinacji z cyklosporyną i glikokortykosteroidem) u pacjentów po przeszczepie serca powoduje zwiększenie odsetka chorych żyjących w pierwszym roku po transplantacji serca oraz zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania [12]. Podobny efekt (zmniejszenie odsetka epizodów odrzucania) można uzyskać, zamieniając azatioprynę na mykofenolan mofetylu [13]. Ponadto azatiopryna ma działanie mielo- i hepatotoksyczne, zwłaszcza w przypadku jednoczesowego zastosowania allopurinolu. W rezultacie zalecanym lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania, powinien być mykofenolan mofetylu. Natomiast azatioprynę powinno się stosować w przypadku nietolerancji mykofenolanu.
8. Mykofenolan sodu nie jest w chwili obecnej zarejestrowany do stosowania u pacjentów po transplantacji serca, ale wstępne wyniki badań na tej grupie chorych wskazują, że jego skuteczność jest porównywalna z mykofenolanem mofetylu [14, 15].
9. Zalecane dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po transplantacji serca to 2,0–3,0 g na dobę. W celu ustalenia optymalnego dawkowania można oznaczać stężenie substancji czynnej (kwasu mykofenolowego) w surowicy. Przyjmuje się, że optymalne podstawowe stężenie kwasu mykofenolowego jest większe od 1 µg/ml (HPLC) [16].
10. Zamiana azatiopryny na mykofenolan mofetylu połączona ze zmniejszeniem dawkowania cyklosporyny jest zalecana u pacjentów, u których pod wpływem cyklosporyny rozwinęły się objawy niewydolności nerek. Prowadzi to do poprawy funkcji nerek przy zapewnieniu tym chorym optymalnej immunosupresji [17].
11. Działania niepożądane po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu to głównie podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, najczęściej objawiające się biegunką, oraz pogorszenie parametrów badania krwi, głównie w układzie białokrwinkowym. Należy pamiętać, że objawy toksyczności pojawiają się na ogół przy wartościach stężenia podstawowego zbliżonych do 4 µg/ml (EMIT) [18]. W przypadku wystąpienia nasilonych działań niepożądanych zalecane jest zmniejszenie dawki leku (ewentualnie pod kontrolą stężenia kwasu mykofenolowego w surowicy). Jeżeli mimo to utrzymują się objawy ze strony przewodu pokarmowego, mykofenolan należy zastąpić azatiopryną. Ponieważ zamiana taka jest związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji odrzucania, należy rozważyć modyfikację schematu immunosupresji polegającą na zmianie dawkowania innych leków immunosupresyjnych podawanych jednocześnie lub zamianę tych leków [19].
12. Glikokortykosteroidy stosowane są w okresie okołoperacyjnym – zwykle 1 g bursztynianu metylprednizolonu w trakcie zabiegu i  $3 \times 125$  mg w ciągu pierwszych 24 godz. po zabiegu transplantacji serca – a następnie jako element schematu podtrzymującego leczenie immunosupresyjne. Dawki glikokortykosteroidów, w przeliczeniu na prednizon, wahają się od 1 mg/kg/dobę do mniej niż 2,5 mg/dobę.
13. Korzyści wynikające z wczesnego zmniejszenia dawki, a następnie zaprzestania podawania steroidów (normalizacja ciśnienia tętniczego, normalizacja gospodarki lipidowej, utrzymanie masy kostnej, redukcja masy ciała, zmniejszenie odsetka powikłań infekcyjnych) muszą równoważyć ewentualne zwiększone ryzyko odrzucania przeszczepu [20]. U chorych, u których ryzyko wystąpienia reakcji ostrego odrzucania przeszczepionego serca jest niewielkie, można bezpiecznie zmniejszać dawkę glikokortykosteroidów. W większości przypadków glikokortykosteroidy można odstawić około 12. mies. po transplantacji serca [21].
14. Indukcja przeciwciałami ma miejsce u prawie połowy chorych po transplantacji serca i wynika raczej ze strategii danego ośrodka transplantacyjnego niż z indywidualnych wskazań. Obecnie w indukcji stosuje się przede wszystkim króliczą immunoglobulinę antytymocytarną (RATG). Inhibitory interleukiny-2 (basiliximab, daclizumab), które jak dotąd nie zostały zarejestrowane do transplantacji serca, w praktyce klinicznej są również stosowane. Zastosowanie indukcji wiąże się ze zmniejszeniem odsetka epizodów ostrego odrzucania we wczesnym okresie pooperacyjnym [22, 23] i pozwala na opóźnienie momentu rozpoczęcia terapii inhibitorem kalcyneuryny u chorych z upośledzoną funkcją nerek [24–27]. Jednak zastosowanie terapii cytolytycznej u pacjentów, u których wcześniej profilaktycznie podano daclizumab, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu infekcji [24].
15. W przypadku wystąpienia ostrego odrzucania komórkowego przeszczepionego serca postępowaniem pierwszego rzutu jest terapia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów. Na ogół stosowany jest dożylnie bursztynian metylprednizolonu w dawce 1 g/dobę przez 3 dni. Możliwe jest również zwiększenie dawki doustnego glikokortykosteroidu, np. prednizonu do 1 mg/kg m.c. W przypadku braku reakcji na zastosowane leczenie pierwszego rzutu należy podać RATG w dawce 2,5 mg/kg.

16. Ewerolimus i sirolimus mają podobne właściwości, z tym że ewerolimus jest zarejestrowany do stosowania u chorych po transplantacji serca (o ile jest stosowany łącznie z cyklosporyną-A), natomiast sirolimus jest stosowany poza opisem rejestracyjnym. Leki te stanowią alternatywę dla mykofenolanu lub cyklosporyny. Zamiennie dla mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie dla cyklosporyny podaje się je w schemacie z mykofenolanem u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Stężenia docelowe ewerolimusu ( $C_0$ ) w krwi pełnej to: 3–8 ng/ml z CyA i 8–10 ng/ml bez CyA, sirolimusu ( $C_0$ ) we krwi pełnej to: 8–12 ng/ml z CyA i 12–20 ng/ml bez CyA.
17. Wystąpienie waskulopatii przeszczepionego serca jest jednym z poważniejszych powikłań potrasplantacyjnych. Pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem ewerolimusu i sirolimusu w zapobieganiu tym powikłaniom. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że zastosowanie ewerolimusu w porównaniu z azatiopryną przy zachowaniu takiej samej towarzyszącej immunosupresji prowadzi do zmniejszenia odsetka waskulopatii [28]. Z kolei sirolimus jest jedynym lekiem, który zastosowany u chorych ze stwierdzonymi w badaniu angiograficznym zmianami w tętnicach wieńcowych przeszczepionego serca zmniejsza liczbę epizodów klinicznych wynikających z rozwoju choroby [29].

## Piśmiennictwo

### Kategorie doniesień:

- A) wyniki wieloośrodkowych badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą;
- B) wyniki dużych zestawień klinicznych;
- C) doświadczenia własne autora.

1. (B) Meier-Kirsche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB. Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1111-1131.
2. (B) Hosenpud JD. Immunosuppression in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2749-2750.
3. (B) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report – 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943-956.
4. (C) Meiser BM, Groetzner J, Karczmarek I, Landwehr P, Mueller M, Jung S, Uberfuhr P, Fraunberger P, Stemple HU, Weis M, Reichart B. Tacrolimus or Cyclosporine: Which Is Better Partner for Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients? *Transplant* 2004; 78: 591-598.
5. (A) Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, Villemot JP, Frigerio M, Rodriguez Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Duveau D, Ordonez-Fernandez A, Gandjbakhch J, Maccherini M, Laufer G. Superior Prevention of Acute Rejection by Tacrolimus vs. Cyclosporine in Heart Transplant Recipients. A Large European Trial. *Am J Transplant* 2006; 6: 1387-1397.
6. (A) Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant* 2006; 6: 1377-1386.
7. (C) Cantin B, Kwok BW, Shiba N, Valentine HA, Hunt SA, Chan MC. Post-operative conversion from cyclosporine to tacrolimus in heart transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 723-730.
8. (C) Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 631-645.
9. (C) Kahan BD. The evolution of therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2001; 33: 3086-3088.
10. (B) Cantarovich M, Barkun J, Giannetti N, Cecere R, Besner JG, Tchervenkov J. History of C2 Monitoring in Heart and Liver Transplant Patients Treated with Cyclosporine Microemulsion. *Transplant Proc* 2004; 36 (Suppl 2S): 442S-447S.
11. (C) Delgado DH, Rao V, Hamel J, Miriuka S, Cusimano RJ, Ross HJ. Monitoring of Cyclosporine 2-Hour Post-Dose Levels in Heart Transplantation: Improvement of Clinical Outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1343-1346.
12. (A) Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Costanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valentine H. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998; 66: 507-515.
13. (B) Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine in Patients Surviving the Initial Cardiac Transplant Hospitalization: an Analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001; 72: 1662-1665.
14. (B) Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, Lehmkuhl HB, Livi U, Ross H, Segovia J, Yonan N; ERL2401 Heart Study Investigators. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 935-941.
15. (C) Zakliczynski M, Trybunia D, Nozynski J, Zembala M. Elective conversion from CellCept to Myfortic under control of mycophenolic acid concentration in stable heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 303-304.
16. (C) DeNofrio D, Loh E, Kao A, Korecka M, Pickering FW, Craig KA, Shaw LM. Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1071-1076.
17. (C) Baryalei M, Zenker D, Pieske B, Tondo K, Dalichau H, Aleksic I. Renal Function and Safety of Heart Transplant Recipients Switched to Mycophenolate Mofetil and Low Dose of Cyclosporine. *Transpl Proc* 2003; 35: 1539-1542.
18. (C) Zakliczynski M, Szewczyk M, Zakliczynska H, Zembala M. Clinical application of monitoring mycophenolic acid trough concentration in heart transplant recipients – single center's experience. *Ann Transplant* 2005; 10: 38-45.
19. (C) Taylor DO, Sharma RC, Kfoury AG, Renlund DG. Increased Incidence of Allograft Rejection in Stable Heart Transplant Recipients after Late Conversion from Mycophenolate Mofetil to Azathioprine. *Clin Transpl* 1999; 13: 296-299.
20. (C) Olivari MT, Jessen ME, Baldwin BJ, Horn VP, Yancy CW, Ring WS, Rosenblatt RL. Triple-Drug Immunosuppression with Steroid Discontinuation by Six Months after Heart Transplantation. *J Heart Lung* 1995; 14: 127-135.
21. (C) Felkel TO, Smith AL, Reinchenspruner HC, LaFleur B, Lutz JF, Kanter KR, Gravanis MB, Johnston TS. Survival and Incidence of Acute Rejection in Heart Transplant Recipients Undergoing Successful Withdrawal from Steroid Therapy. *J Heart Lung* 2002; 21: 530-539.
22. (C) Carrier M, White M, Perrault LP, Pelletier GB, Pellerin M, Robitaille D, Pelletier LC. A 10-year Experience with Intravenous Thymoglobuline in Induction of Immunosuppression Following Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 1218-1223.
23. (B) Kobashigawa J, David K, Morris J, Chu AH, Stefen BJ, Gotz VP, Gordon RD. Daclizumab is associated with decreased rejection and no increased mortality in cardiac transplant patients receiving MMF, cyclosporine, and corticosteroids. *Transpl Proc* 2005; 37: 1333-1339.
24. (A) Hershberger RE, Sterling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, Van Bekel A, Gordon RD, Popat R, Cockey L, Memelok RD. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2749-2750.
25. (C) Zuckermann AO, Grimm M, Czerny M, Ofner P, Ullrich R, Ploner M, Wolner E, Laufer G. Improved Long-Term Results with Thymoglobulin Induction Therapy after Cardiac Transplantation: a Comparison of two Different Rabbit-antithymocyte globulins. *Transplantation* 2000; 69: 1890-1898.
26. (C) Cantarovich M, Gianetti N, Barkun J, Cecere R. Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation* 2004; 78: 779-781.
27. (C) Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Deazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, Dimaio JM, Meyer D, Ring WS, Yancy CW. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1327-1331.
28. (A) Eisen HJ, Tuzku EM, Dorent R. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-858.
29. (B) Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, Edwards N, Oz M, Marks AR. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48-53.