

## Immunosupresja u pacjentów po transplantacji serca u progu roku 2006

Michał Zakliczyński

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze



Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2005; 2 (4): 23–26

Pomiędzy marcem 1999 r. a marcem 2001 r. prowadzono rekrutację pacjentów z niewydolnością serca do badania *CHARM*, oceniającego wpływ kandesartanu na poprawę przeżycia w tej grupie chorych. Przez 24 mies. do badania włączono 7 601 pacjentów [1]. W tym czasie liczba transplantacji serca przeprowadzonych na całym świecie (wg raportu *Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc, ISHLT* [2]) nie przekroczyła 7 tys. W raporcie *ISHLT* podano, że zabiegi te wykonane zostały w 214 ośrodkach, stosujących ponad 9 różnych schematów podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego, które były w dowolny sposób kojarzone z 4 podstawowymi metodami indukcji cytotolitycznej, stosowanymi w okresie okołoperacyjnym [2].

Liczyby te zestawiam ze sobą, by podkreślić, że zorganizowanie prospektywnego randomizowanego badania z udziałem pacjentów po transplantacji serca w celu udowodnienia przewagi jednego schematu leczenia immunosupresyjnego nad innym jest wyjątkowo trudnym przedsięwzięciem. Zwracam również uwagę na to, że potoczne porównania w obrębie jednej grupy leków – cyklosporyny-A z takrolimusem czy azatiopryny z pochodnymi kwasu mykofenolowego – często bywają nadinterpretowane. W rzeczywistości porównujemy schematy lekowe, na które składają się zwykle 3 leki stosowane w immunosupresji podtrzymującej i – ewentualnie – przeciwciała (humanizowane, hybrydowe lub zwierzęce) stosowane w indukcji cytotolitycznej w okresie okołoperacyjnym. W rezultacie wynik badania będzie mówił jedynie o skuteczności zestawu leków, a nie tylko jego porównywanych elementów.

Mimo że brakuje dużych randomizowanych prospektywnych badań klinicznych, pojawiły się wyraźne trendy do stosowania praktycznie wszystkich farmaceutyków i czynników o działaniu biologicznym, jakie mogą być wykorzystywane u pacjentów po transplantacji serca w celu wywo-

łania efektu immunosupresyjnego. Tym bardziej ważne jest odróżnienie tego, co jest swego rodzaju modą, od udowodnionej w badaniach klinicznych przewagi danego schematu lekowego. Z tego powodu na omówienie w pierwszej kolejności zasługują te leki, których skuteczność została udowodniona w prospektywnych badaniach klinicznych, a korzyść z ich zastosowania polegała na poprawie przeżycia u poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po zabiegu transplantacji serca. Lista leków spełniających powyższe kryteria jest niezwykle krótka, a składają się na nią – na pozycji pierwszej – mykofenolan mofetylu, a w punkcie drugim – inhibitory reduktazy HMG-CoA.

W badaniu *MMF* wykazano, że mykofenolan mofetylu ma przewagę nad azatiopryną – stosowany w schemacie z cyklosporyną-A i glikokortykosteroidami poprawiał przeżycie w pierwszym roku po transplantacji serca [3]. Rekrutację przeprowadzono pomiędzy lutym 1994 r. a lipcem 1995 r. – do badania włączono 650 pacjentów. Badany lek (mykofenolan mofetylu lub azatioprynę) przyjmowało 289 osób w każdej grupie. Po roku obserwacji stwierdzono istotną statystycznie ( $p=0,031$ ), 45% redukcję śmiertelności w grupie pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu – zmarło 18 (6,2%) pacjentów. W grupie badanych przyjmujących azatioprynę zanotowano natomiast 33 (11,4%) zgony. Jest to jednocześnie jedyne prospektywne randomizowane badanie wykazujące przewagę jednego schematu immunosupresyjnego nad innym, polegającą na poprawie przeżycia w jednej z grup pacjentów po transplantacji serca.

Opierając się na wynikach wspomnianego badania, większość ośrodków zajmujących się leczeniem pacjentów po transplantacji serca zastąpiła w swoich protokołach immunosupresji azatioprynę mykofenolanem mofetylu. W ostatnim raporcie *STRT (Scientific Registry of Transplant Recipients)* można przeczytać, że w 2003 r. mykofenolo-

**Adres do korespondencji:** dr med. Michał Zakliczyński, Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, 41-800 Zabrze, ul. Szpitalna 2, tel./faks + 48 32 273 26 82, e-mail: zaklimed@onet.pl

lan mofetylu otrzymywało 82% amerykańskich pacjentów po transplantacji serca, co czyniło z niego najpopularniejszy lek immunosupresyjny w tej grupie chorych [4]. Pozostaje jednak cień wątpliwości, czy wyniki badania przeprowadzonego dekadę wcześniej dałoby się jeszcze powtórzyć. Wskaźnik jednorocznej śmiertelności w grupie otrzymującej mykofenolan mofetylu w badaniu MMF (6,2%) nie jest już tak imponujący w porównaniu z odsetkiem zgonów wśród pacjentów otrzymujących azatioprynę łącznie z cyklosporyną-A i glikokortykosteroidami (8,4%), którzy stanowili grupę kontrolną w przeprowadzanym 5 lat później badaniu z everolimusem [5].

Badanie z everolimusem przeprowadzane było już jednak w czasie, gdy wiadano, że zastosowanie inhibitora reduktazy HMG-CoA w 1. roku po transplantacji serca daje korzystny efekt – w rezultacie wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu otrzymywali prawastatynę, simwastatynę lub fluwastatynę [5]. Korzystny efekt zastosowania prawastatyny u pacjentów we wczesnym okresie po transplantacji serca opisany został przez Kobashigawę i wsp. w roku 1995 [6] i potwierdzony wynikami metaanalizy przeprowadzonej przez Mehrę i wsp. 10 lat później [7]. Okazało się, że podawanie statyny pacjentom leczonym cyklosporyną-A, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidem powodowało w 1. roku po transplantacji serca poprawę przeżycia, wynikającą ze zmniejszenia się liczby zgonów wywołanych epizodami ostrego odrzucania przeszczepu, z pogorszeniem sprawności hemodynamicznej serca. Taki mechanizm sugerowałby immunosupresyjny charakter działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA, co jednak nie zostało w jednoznaczny sposób potwierdzone. Podobnej korzyści, polegającej na zmniejszeniu odsetka zgonów w 1. roku po transplantacji, w szczególności nie wykazano w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki (badanie ALERT [8]).

O ile mykofenolan mofetylu jest najczęściej stosowanym u pacjentów po transplantacji serca pojedynczym lekiem, o tyle najczęściej stosowaną grupą leków pozostają inhibitory kalceinyryny, wykorzystywane niemal u 100% pacjentów [4]. Nie jest to zaskoczeniem, biorąc pod uwagę, że to wprowadzenie cyklosporyny-A na początku lat 80. poprawiło wyniki transplantacji serca na tyle, by uczynić z nich uznaną metodę terapeutyczną, natomiast nikt nie udowodnił w perspektywnym badaniu, że można w jakimkolwiek okresie po przeszczepie serca bezpiecznie z tych leków zrezygnować. Obecnie grupa inhibitorów kalceinyryny reprezentowana jest przez cyklosporynę-A i takrolimus. W żadnej z prób klinicznych nie wykazano przewagi jednego z tych leków, polegającej na poprawie przeżycia u chorych po transplantacji serca [9]. Wobec tego o użyciu jednego z preparatów decydują stosunkowo subtelne różnice, odnoszące się głównie do ich profilu działań niepożądanych.

Osobnego wyjaśnienia wymagają natomiast różnice w dawkowaniu obu leków, które mogą przysporzyć pewnych problemów interpretacyjnych osobie nie zajmującej się na co dzień immunosupresją. Takrolimus rzeczywiście jest inhibitorem kalceinyryny o działaniu do 100 razy silniejszym niż cyklosporyna-A, ale samo pojęcie *siły działania immunosupresyjnego* budzi poważne kontrowersje (bo nie jest ona mierzalna), a maksymalna tolerowana dawka takrolimusu (podobnie jak w wypadku cyklosporyny-A, głównym ograniczeniem jest nefrotoksyczność) jest w sposób proporcjonalny niższa. Możliwość zastosowania niższej dawki leku jest wykorzystywana w wypadku transplantacji wątroby – mniejsza ilość leku nie wpływa w istotny sposób na metabolizm enzymów wątrobowych, a zmienny metabolizm wątroby nie powoduje nadmiernych wahań stężenia takrolimusu. Czy ma to znaczenie u chorych po przeszczepie serca? Wydaje się, że stosując takrolimus bezpośrednio po zabiegu, można uniknąć pojawiającego się przy podawaniu cyklosporyny-A efektu *zablokowania* nerek, który wynika z upośledzonego metabolizmu wątrobowego i nieadekwatnie wysokich, w stosunku do podanych dawek, stężeń leku w okresie przed uzyskaniem zadowalającej sprawności układu krążenia. Dodatkową zaletą stosowania takrolimusu w tym czasie jest to, że można łatwo i bezpiecznie go podawać w formie ciągłego wlewu dożylnego.

W przekonaniu niektórych autorów, takrolimus częściej i bezpieczniej niż cyklosporyna-A może być stosowany w formie monoterapii immunosupresyjnej [10]. Niebagatelnym, aczkolwiek rzadko przytaczanym argumentem na korzyść takrolimusu jest wyższy komfort życia zażywających go pacjentów, wynikający z lepszej tolerancji tego leku. Głównym argumentem klinicznym przemawiającym przeciwko takrolimusowi jest natomiast silniejsze niż w wypadku cyklosporyny-A działanie diabetogenne. Najważniejszym ograniczeniem przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu takrolimusu pozostaje jednak jego bardzo wysoka cena w porównaniu z cyklosporyną-A.

Wprowadzoną stosunkowo niedawno grupą leków immunosupresyjnych są inhibitory białka mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Obecnie grupa ta jest reprezentowana przez sirolimus (dawniej rapamycyna) i everolimus. Charakteryzuje się ona pośrednią, między inhibitorami kalceinyryny a pochodnymi kwasu mykofenolowego, skutecznością działania immunosupresyjnego i unikatowym mechanizmem działania, określanym skrótowo jako antyproliferacyjny. To miejsce pomiędzy dwoma najważniejszymi uznanymi grupami leków rodzi wiele możliwości komponowania inhibitorów mTOR z innymi specyfikami – mogą być one stosowane zarówno z inhibitorem kalceinyryny (zamiast mykofenolanu mofetylu), jak i z mykofenolanem mofetylu (zamiast cyklosporyny-A). Wielkie nadzieje, jakie wiąże się z działaniem antyproliferacyjnym, odnoszą się natomiast

do możliwości zahamowania rozwoju waskulopatii tętnic wieńcowych przeszczepionego serca, powikłania, które jest przyczyną poważnego odsetka niepowodzeń w okresie odległym po transplantacji serca. Nadzieje te podsycają wyniki obserwacji 2-letniej, w której wykazano znacznie mniejszy przyrost błony wewnętrznej naczyń u pacjentów otrzymujących everolimus. Przy okazji zaobserwowano jednak nasilenie nefrotoksyczności cyklosporyny-A przy połączeniu z inhibitorami mTOR [5].

Rzadko omawianą grupą leków stosowanych w immunosupresji podtrzymującej po przeszczepieniu serca są glikokortykosteroidy. Jeżeli w ogóle się o nich wspomina, to w kontekście omawiania strategii służących jak najszybszemu odstąpieniu leków z tej grupy. Mimo to istnieje znaczący rozdział pomiędzy deklarowanymi w rozmaitych publikacjach protokołami zmierzającymi do zakończenia terapii glikokortykosteroidami we wczesnym okresie po transplantacji (pierwszy rok, a nawet pierwszy miesiąc po zabiegu) a realiami codziennej praktyki klinicznej (nierzadko pojawiają się w zaleceniach lekowych dla pacjentów powyżej 10. roku po transplantacji). Warto też zwrócić uwagę na dawkowanie glikokortykosteroidów przy interpretacji wyników badań klinicznych, porównujących skuteczność innych leków immunosupresyjnych. Często ryzykowne manewry pozostałymi lekami dokonywane są pod osłoną dużych dawek glikokortykosteroidów. Równie często dawki glikokortykosteroidów, stosowane we wczesnym okresie po transplantacji w badaniach klinicznych, przekraczają typowe protokoły poszczególnych ośrodków biorących udział w badaniu.

Przy omawianiu indukcji cytolitycznej istotne kontrowersje rodzą się przy wymienianiu jednym tchem surowic antytymocytarnych i przeciwciał blokujących receptory dla interleukiny-2, co sugeruje równocześnieść porównywanych specyfików. Surowice antytymocytarne (poliklonalne i monoklonalne) stanowią najsilniejszą grupę leków immunosupresyjnych – stosowane bez innych dają niemal stuprocentowe zabezpieczenie przed ostrym odrzucaniem komórkowym we wczesnym okresie po transplantacji, stosowane są również w ostatecznej linii obrony w wypadku wystąpienia odrzucania steroidoopornego. Przeciwciała blokujące receptory dla interleukiny-2 nie zastępują typowej terapii wieloskładnikowej, a jedynie ją uzupełniają. Pacjenci biorący udział w badaniu, które udowodniło przydatność daclizumabu w zapobieganiu odrzucaniu komórkowemu, leczeni byli dodatkowo typowymi wysokimi dawkami cyklosporyny-A, mykofenolanu mofetylu i prednizonu [11]. Dopiero w ostatnim okresie ukazały się doniesienia podsumowujące nieśmiałe próby wykorzystywania osłony przeciwciał blokujących receptory IL-2 w celu opóźnienia momentu podania pierwszych dawek inhibitorów kalcineuryny u chorych z upośledzeniem funkcji nerek, obserwowanym bezpośrednio po zabiegu transplantacji serca [12].

Porównanie kwot przeznaczanych na leczenie chorych transplantacją narządów w Polsce i na świecie nie pozostawia wątpliwości, że zastosowanie rachunku ekonomicznego przy prowadzeniu programów transplantacyjnych staje się polską specjalnością. W tym kontekście nie sposób nie zabrać głosu w sprawie aspektu ekonomicznego stosowania poszczególnych leków czy schematów leczenia immunosupresyjnego.

Punktem wyjścia do tych rozważań jest najtańszy schemat lekowy złożony z cyklosporyny-A, azatiopryny i glikokortykosteroidu. Z uwagi na to, że we wspomnianym wyżej badaniu *MMF* [3] wykazano w sposób jednoznaczny przewagę mykofenolanu mofetylu nad azatiopiryną, w schemacie z cyklosporyną-A i glikokortykosteroidem, zastąpienie azatiopryny pochodnymi kwasu mykofenolowego (mimo znacznie wyższego kosztu) wydaje się sprawą przesądną. Zastąpienie cyklosporyny-A takrolimusem powinno się odbywać na zasadzie indywidualnych wskazań. Dane amerykańskie wskazują, że takrolimus stosowany jest u 40% pacjentów po transplantacji serca [4]. Wydaje się, że indywidualizacja wskazań, która spowodowałaby przekroczenie tego pułapu w ramach pojedynczego programu transplantacyjnego realizowanego w konkretnym ośrodku, nakazywałaby jego weryfikację. Równocześnie jednak ośrodki w Polsce dysponują swobodą komponowania leków immunosupresyjnych w granicach wyznaczonych poprzez dostępne im fundusze. Można więc wyobrazić sobie sytuację, że ośrodek zdecyduje się np. na stosowanie takrolimusu i glikokortykosteroidów u większości pacjentów, rezygnując z pochodnych kwasu mykofenolowego (taki schemat lekowy opisany został przez Barana i wsp. [10]).

Inhibitory mTOR stosowane są u jeszcze mniejszej grupy pacjentów po transplantacji serca – zarówno w ośrodku zabrzańskim, jak i w rejestrze *SRTR* [4] odsetek pacjentów leczonych tymi lekami zbliżony jest do 10%. Jeżeli jednak pojawią się wskazania do ich zastosowania, wówczas trudno je zastąpić innymi lekami immunosupresyjnymi (np. u pacjentów z chorobą nowotworową). W tym kontekście głównym problemem ośrodków transplantacyjnych w Polsce nie jest opłacalność tej formy leczenia, ale formalna możliwość uzyskania jakiegokolwiek refundacji za te leki, jako że sirolimus w opisie rejestracyjnym nie ma wskazań do leczenia chorych z przeszczepionym sercem, natomiast everolimus nie doczekał się własnego programu lekowego NFZ.

## Piśmiennictwo

1. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S: CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
2. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, Hertz MI: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation:

- twenty-second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 8: 945-955.
3. 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.
  4. Shapiro R, Young JB, Milford EL, Trotter JF, Bustami RT, Leichtman AB: Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993-2003. *Am J Transplant* 2005; 5 (4 Pt 2): 874-886.
  5. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P: RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-858.
  6. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, et al.: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621-627.
  7. Mehra MR, Raval NY: Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36: 1539-1541.
  8. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhaugen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR: Assessment of LEscor in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 374: 2024-2031.
  9. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, VanVeldhuisen P: A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 4: 336-345.
  10. Baran DA, Segura L, Kushwaha S, Courtney M, Correa R, Fallon JT, Cheng J, Lansman SL, Gass AL: Tacrolimus monotherapy in adult cardiac transplant recipients: intermediate-term results. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 59-70.
  11. Benjaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD, Edwards N, Mancini DM: Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000; 342: 613-619.
  12. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, Dimairo 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.