

**3. chirurgická klinika 1. lékařské fakulty UK Fakultní nemocnice Motol
Transplantační centrum Fakultní nemocnice Motol**

**Imunosupresivní terapie
u pacientů po transplantaci plic a její komplikace**

MUDr. Robert Lischke

Doktorandská disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc.

Praha 2006

Obsah	
Úvod	2
I. TEORETICKÁ ČÁST	3
1. Historie	3
2. Indikace, kontraindikace a výběr příjemců	4
3. Čekací listina	12
4. Dárce a odběr plic	12
5. Prezervace plic	19
6. Operace	20
7. Pooperační péče	22
8. Imunosupresivní terapie	25
9. Komplikace	51
10. Další nitrohruční komplikace	56
11. Retransplantace	56
12. Ambulantní péče	57
13. Literatura	58
II. KLINICKÁ ČÁST	
1. Cíle studie	72
2. Transplantační program v ČR – FN Motol, Praha – výsledky	73
3. Indukční terapie u pacientů po transplantaci plic- první zkušenosti s daclizumabem a porovnání s ATG	84
4. Neurotoxicita cyklosporinu u pacienta po bilaterální Tx plic pro CF	109
5. Indikace k užití sirolimu po transplantaci plic	117
6. První zkušenosti s užitím sirolimu u pacientů po transplantaci plic	126
7. Summary	146

Úvod

Předložená práce obsahuje teoretickou část, která zahrnuje v základních bodech celou problematiku související s transplantacemi plic.

Vzhledem k tématu je detailně rozpracována kapitola 8, zabývající se problematikou imunosupresivní terapie a jejích komplikací, k této kapitole se rovněž vztahují literární odkazy uvedené na konci teoretické části.

V klinické části jsou prezentovány základní statistické údaje o výsledcích programu transplantací plic v České republice. Dále je prezentována

- studie, zabývající se výsledky srovnání dvou protokolů imunosupresivní terapie lišících se zvoleným preparátem k indukční terapii
- kazuistika projevu cyklosporinové neurotoxicity u pacienta po bilaterální transplantaci plic pro cystickou fibrózu
- indikační kritéria k užití sirolimu v našem centru
- studie zabývající se prvními zkušenostmi užitím sirolimu u pacientů s renální dysfunkcí v důsledku nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů.

Ke každé části se vztahují samostatné literární citace.

Velice rád bych poděkoval svému školiteli Prof. MUDr. Pavlu Pařkovi, DrSc. a všem kolegům podílejících se na programu transplantace plic, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

Práce byla vypracována s podporou Výzkumného záměru FN Motol – projekt Optimalizace výběru nemocných, operační techniky a perioperační péče pro transplantaci plic v České Republice, 1998-2004, hlavní řešitel-autor.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1. Historie

První transplantaci plic provedl v USA James Hardy v roce 1963, pacient však zemřel po 18 dnech. Hardy prokázal možnost technicky úspěšného provedení transplantace plic a i celosvětově vyvolal zájem o tuto metodu. V letech 1963-1974 bylo uskutečněno dalších 36 transplantací, ale pouze dva pacienti přežili jeden měsíc a jeden 23letý pacient byl propuštěn po 8 měsících z nemocnice, ale zakrátko zemřel pro chronickou rejekci, sepsi a bronchiální stenosu. Většina pacientů umírala během prvních dvou týdnů na důsledky primárního selhání štěpu, sepse a rejekce, nejčastější příčinou smrti v časném pooperačním období byla dehiscence bronchiální anastomomy. Problém hojení bronchiální anastomomy vyvolal zájem řady chirurgických laboratoří.

Skutečný úspěch a rozvoj této metody byl umožněn až objevem cyklosporinu A (Jean Borrel), který se stal základním kamenem imunosupresivní léčby a zahájil tak začátkem osmdesátých let úspěšnou éru orgánových transplantací.

Blok srdce-plíce byl poprvé úspěšně transplantován ve Stanfordu v roce 1981, následovala první jednostranná transplantace plic v roce 1983 u 58letého muže s idiopatickou plicní fibrózou a první úspěšná oboustranná transplantace *en-bloc* v roce 1986 pro sekundární emfyzém. Oba tyto výkony byly provedeny v Torontu pod vedením J.D. Coopera.

En-bloc oboustranné transplantace však byly zatíženy neadekvátním počtem komplikací hojení tracheální anastomomy, a proto tato metoda byla nahrazena technikou bilaterální sekvenční transplantace plic.

Dnes je transplantace plic etablovanou klinickou metodou a limitem většího počtu výkonů je pouze nedostatek vhodných dárců. Jako možné řešení byla vypracována v posledních letech v University of Southern California vypracována a zavedena metoda transplantace plicních laloků od živých dárců, která bývá užívána téměř výhradně u dětí s mukoviscidózou, kdy dva příbuzní poskytnou dva plicní laloky. Pro příjemce je riziko takového postupu srovnatelné s transplantací od kadaverózního dárce a operační rizika lobektomie pro dárce v rukou zkušeného chirurga jsou velmi malá.

Další možností je transplantace plic od dárců s nebijícím srdcem (NHBD). První úspěšnou transplantaci provedli Stig Steen a kolektiv v roce 2001 v Lundu ve Švedsku. Tato transplantace od dárce s nebijícím srdcem byla vyvrcholením dlouholetého úsilí o vypracování metodiky odběru, konzervace a posouzení funkčních kvalit štěpu. Serie úspěšných transplantací od dárce s nebijícím srdcem byla provedena v Madridu.

Velká pozornost se věnuje využití marginálních dárců a agresivní péči o dárce ve snaze získat co nejvíce vhodných orgánů.

Nedostatek vhodných dárců a chronická rejekce jsou v současné době hlavní limity větší úspěšnosti transplantací plic.

2. Indikace, kontraindikace a výběr příjemců

K transplantaci plic jsou indikováni pacienti v konečném stadiu plicního onemocnění, pro které riziko smrti překračuje rizika samotné transplantace. Je třeba vybrat ty pacienty, jejichž plicní funkční stav opravňuje rizika spojená s transplantací a jejichž aktuální zdravotní stav neohroží dlouhodobý úspěch a přežití po operaci.

K transplantaci plic jsou indikováni pacienti, kteří splňují následující kritéria:

- Konečné stádium izolovaného plicního onemocnění – monoorgánové selhání
- Vyčerpání konzervativních léčebných možností
- Rychlá progresse onemocnění
- Závisť na kyslíku, zvyšující se imobilita , chybějící kvalita života
- Očekávaná doba přežití pod 12-18 měsíců

Indikaci k této operaci je třeba velmi pečlivě zvážit a je nutné vyloučit všechny absolutní kontraindikace a individuálně posoudit kontraindikace relativní.

Absolutní kontraindikace

- Těžké systémové onemocnění

- Maligní onemocnění
- Multiorgánové selhání
- Systémová infekce (HIV, hepatitis A a B)
- Extrémní kachexie nebo obezita – IBW (ideal body weight) < 70% nebo >130%
- Dlouhotrvající vysokodávková léčba kortikoidy s odpovídajícími škodami
- Kouření, alkoholismus, závislost na drogách
- Progresivní neuromuskulární onemocnění

Relativní kontraindikace

- Vysoký pacientův věk >60-65let
- Potřeba invazivní ventilace, neinvazivní ventilační podpora nemusí být kontraindikací
- Kardiální onemocnění
- Porucha renálních funkcí - creatinin clearance < 50mg/ml/min
- Psychosociální nestabilita
- Adekvátně léčená TBC není kontraindikace

Nemoci pro která jsou pacienti indikováni k transplantaci plic lze rozdělit do dvou skupin:

A) Postižení plicního parenchymu

Restriktivní onemocnění

- Idiopatická plicní fibróza
- Exogenní alergická alveolitida
- Histiocytosis X
- Sarkoidóza
- Lymphangioliomyomatosa

Obstruktivní onemocnění

- Emfyzém plic primární (alfa1-antitrypsin-deficience)
- Sekundární emfyzém (CHOPN)
- Bronchiektázie
- Cystická fibróza

B) Vaskulární plicní nemoci

- Primární plicní hypertenze
- Eisenmengerův komplex
- Chronická-tromboembolická plicní hypertenze

2.1. Indikace u pacientů s CHOPN a alfa 1-antitrypsin-deficiencí

Pacient s CHOPN a alfa 1- antitrypsin deficiencí představují jednu z nejčastějších indikačních skupin k transplantaci plic. Při zařazení na čekací listinu musí splňovat tato kritéria:

- FEV1 < 25% po bronchodilatační terapii
- Přetrvávající hypoxemie: PaO2 < 55-60mmHg
- Hyperkapnie
- Sekundární plicní hypertenze
- Klinický průběh: rychlý pokles FEV1, život ohrožující exacerbace

2.2. Indikace u pacientů s idiopatickou plicní fibrosou (IPF)

Idiopatická plicní fibróza je nejčastějším intersticiálním onemocněním plicního parenchymu indikovaným k Tx plic. Špatnými prognostickými údaji jsou pokročilý histologický nález, mužské pohlaví, radiologické známky pokročilé choroby, špatná odpověď na medikamentózní léčbu. Pacienti s IPF tvoří skupinu pacientů, kteří nejčastěji umírají na čekacích listinách pro rychlou progresi onemocnění. Indikační kritéria jsou:

- VC, TLC < 60-65%
- Přetrvávající hypoxemie: PaO2 < 55-60mmHg
- Sekundární plicní hypertenze
- Klinická a radiografická progresse onemocnění při plné konzervativní terapii

2.3. Indikace u pacientů s cystickou fibrózou (CF)

Pacienti s CF mají některé zvláštnosti. Jejich plíce jsou kolonizovány množstvím rezistentních mikroorganismů, které přispívají k destrukci plic, infekce má za následek rozsáhlé intratorakální pleurální srůsty, dochází k proliferaci bronchiální vaskularizace a k uzavření hilových struktur množstvím velkých, dobře vaskularizovaných lymfatických uzlin. Proto odstranění postižené plíce bývá často obtížnější než samotná implantace.

Z jiného pohledu jsou tito pacienti atraktivními kandidáty pro své mládí a dobrou funkci ostatních orgánů. Mají dlouhodobé zkušenosti s intenzivní konzervativní léčbou a jsou proto schopni sami dobře řídit potransplantační léčebný režim.

Identifikace vhodného času k zařazení nemocného na čekací listinu je důležitý aspekt selekce. Je třeba hodnotit výsledky vyšetření plicních funkcí, krevních plynů a nutriční stav. Nejsignifikantnějším faktorem pro posouzení očekávané morbidity a mortality je hodnocení plicních funkcí a to zejména FEV1. Rovněž věk a pohlaví ovlivňují odhad očekávaného přežívání.

Podle všeobecně akceptované studie Kerema a spol. (Hospital for Sick Children) je mortalita u pacientů s FEV1 < 30% a ve věku pod 18 let 50% během 2 let a u pacientů nad 18let pouze 40%. Při FEV1 < 20% bylo prokázáno riziko smrti během dvou let 70% pro mladé a 58% pro pacienty ve věku 19-44 let, riziko je větší u žen. Při pO2 pod 55mmHg nebo pCO2 nad 50mmHg byla pozorována mortalita nad 50%. Mezi faktory zhoršující prognosu u pacientů s CF patří snížená výkonnost, zvýšená frekvence hospitalizací, opakovaná i.v. ATB terapie, oxygenoterapie a problémy s udržením váhy.

Diabetes mellitus nepředstavuje absolutní kontraindikaci. Potřeba předoperační ventilace není spojena s vyšším perioperačním rizikem u dobře vybraných pacientů.

Absolutní kontraindikaci jsou neschopnost systémově tolerovat steroidy, renální insuficience, malignita a často diskutovaná přítomnost panrezistentních mikroorganismů. U pacientů kolonizovaných *Burkholderii cepacea* s prokázanou citlivostí na antibiotika in vitro je výrazně vyšší pooperační riziko infekčních komplikací. Panrezistentní *Burkholderia cepacea* je často příčinou pooperační pneumonie, která bývá letální a její přítomnost je ve většině centrech považována za absolutní kontraindikaci.

Obecně lze konstatovat, že pacienti s CF jsou k transplantaci plic indikováni při splnění následujících kritérií:

- Permanentní závislost na inhalaci kyslíku (více než 16 hodin denně)
- Vzdálenost chůze za 12 minut je menší než 800 metrů
- FEV1 < 30% náležitých hodnot
- Respirační globální insuficience
- Omezená aktivita pacienta a odpovídající motivace
- Rychlé zhoršení onemocnění a nutnost trvalé i.v. léčby
- Neléčitelné potenciálně život ohrožující komplikace (hemoptýza)

Standardním výkonem u pacientů s CF je bilaterální sekvenční transplantace. U pacientů s jaterním selháním byly již úspěšně provedeny kombinované transplantace plic a jater.

2.4. Indikace u pacientů s PPH

Primární plicní hypertenze (PPH) je progresivní onemocnění neznámé etiologie s mediánem přežití menším než 3 roky od stanovení diagnózy, které postihuje převážně ženy mladého a středního věku. Možnosti konzervativní léčby jsou omezené a s různým efektem u každého pacienta. Mezi obecná léčebná opatření patří aerobní cvičení, jak je maximálně tolerováno. Pacienti se musí vyvarovat užívání léků zhoršujících symptomatologii onemocnění či vyvolávajících interakce se zavedenou terapií. V pozdní fázi těhotenství dochází k hemodynamické dekompenzaci, proto jsou ženy varovány před těhotenstvím. Při rozvoji hypoxemie je indikována kyslíková terapie.

K posouzení hemodynamické situace, efektu léčby a prognózy je prováděna pravostranná katetrizace s testováním efektu vasodilatačních léků. Pacienti s pozitivní odpovědí, která je charakterizována poklesem plicní cévní rezistence (PVR), mají lepší prognózu a onemocnění lze často ovlivnit blokátory kalciového kanálu. Antikoagulancia jsou doporučována u všech pacientů. Diuretika se užívají ke kontrole edému a ke snížení plnicích tlaků pravé komory.

U pacientů s negativní odpovědí na terapii blokátory kalciového kanálu (75%) byla do terapeutického schématu úspěšně zavedena aplikace prostacyklinu (epoprostenol,

Flolan, GlaxoWellcome), která může oddálit nutnost transplantace či působit jako efektivní most k transplantaci. U některých pacientů terapie prostacyklinem může být dokonce alternativou k transplantaci. Bylo rovněž prokázáno, že aplikaci prostacyklinu před transplantací plic může výrazně zlepšit její výsledky a přežívání po transplantaci.

Strategie terapie prostacyklinem představuje vážný problém, proto by pacienti měli být vyšetřováni, k této terapii indikováni a léčeni v centrech se zkušenostmi s vasodilatační terapií a v centrech s úzkou návazností na transplantační tým.

Zařazení na čekací listinu pro transplantace plic musí zohlednit efekt konzervativní terapie, především aplikace prostacyklinu, celkový stav pacienta a předpokládanou čekací dobu na vhodný orgán.

Epoprostenol je nutno pro jeho krátký poločas aplikovat kontinuálně intravenózně, jeho chronické podávání je tedy spojeno s řadou potenciálních komplikací. Proto probíhají studie s aplikací subkutánního analogu prostacyklinu (Uniprost), inhalačního (Iloprost) a perorálního (Beraprost).

V České republice, bohužel, dostatečné zkušenosti s léčbou epoprostenolem nejsou, ale s využitím v léčbě pacientů s PPH se nyní začíná.

V poslední dekádě díky intenzivnímu výzkumu a pokroku v pochopení patofyziologie PPH došlo k výraznému posunu v možnostech ovlivnění symptomů a průběhu tohoto onemocnění, které bylo dlouho považováno za neléčitelné.

Přesto po vyčerpání všech konzervativních možností zůstává transplantace plic jedinou možností, jak ovlivnit kvalitu života a dlouhodobé přežívání pacientů s PPH.

První úspěšná transplantace bloku srdce-plíce u pacientky s primární plicní hypertenzí byla provedena ve Standfordu v roce 1981 pod vedením B. Reitze. V počátcích převládal názor, že pacienti s PPH vyžadují rovněž náhradu srdce a proto tito pacienti byli kandidáty transplantace srdce a plic. Ale zjištění, že funkce pravé komory se po tromendarterektomii či po terapii blokátory kalciového kanálu může znormálovat, podpořilo postupné zavedení a uplatnění jedno- a oboustranné transplantace plic v chirurgické terapii PPH. Po transplantaci jedné nebo obou plic dojde k ústupu hypertofie a dilatace pravé komory, zvýšení ejekční frakce a poklesu trikuspidální regurgitace.

Problematické zůstává rozhodnutí, zda pacienty indikovat k jedno či bilaterální transplantaci plic. Pro nedostatečné množství vhodných orgánů nelze provést prospektivní multicentrickou randomizovanou studii a nezbývá než se řídit publikovanými zkušenostmi jednotlivých center. Obě metody mají svá pro a proti. Kratší čekací doba na jednu plíci umožní snížit vysokou mortalitu pacientů s PPH na čekacích listinách, která dosahuje až 30%. Na druhou stranu management akutní a později chronické rejekce u jednostranné transplantace je komplikovanější pro ventilačně/perfúzní nepoměr, kdy krev teče preferenčně do plíce s nízkou cévní rezistencí a rejekcí způsobená porucha ventilace vede k těžké hypoxemii, způsobené významným zkratem.

Transplantace srdce a plic by měla být rezervována pro pacienty a s nekorigovatelnou srdeční vadou, koexistujícím postižením koronárních tepen a dysfunkcí levé komory.

Indikace k transplantaci plic u pacientů s PPH by měla být stanovena v centru zabývajícím se léčbou těchto pacientů a v centru se zkušeností s vasodilatační terapií ve spolupráci s chirurgickým týmem.

K transplantaci plic je indikován pacient se symptomatickým progresivním onemocněním po vyčerpání všech možností konzervativní léčby. U všech kandidátů by měla být provedena vasodilatační léčba epoprostenolem.

Pacient by měl splňovat tyto funkční a hemodynamické parametry:

NYHA III - IV

Srdeční index < 2L/min/m²

RAP >15 mm Hg

PAPmean > 55 mm Hg

(RAP-tlak v pravé síni, PAPmean – střední tlak v plicní tepně)

Věkový limit pro provedení bilaterální transplantace plic je 60 let (12).

Dle dostupných zkušeností se zdá, že optimální metodou pro pacienty s PPH je bilaterální sekvenční transplantace plic (po implantaci jedné plíce následuje implantace druhé plíce), která je pro tuto indikaci prováděna asi v 8% případů, jednostranná transplantace plíce v 1% z celkového počtu ve světě prováděných transplantací plic. Zbylé výkony jsou prováděny pro jiné indikace.

Mimotělní oběh je nutný vždy, používá se buď standardní mimotělní oběh či řada center využívá extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO) s femorální venoarteriální kanylací a možnosti využití ECMO-podpory v pooperačním období.

Zásadní výhodou ECMO je možnost ovlivnění a minimalizace reperfúzního edému transplantované plíce a při užití „heparin-coated“ kanyl není nutná systémová heparinizace, pouze aplikace heparinu 50 IU/kg.

Následuje sekvenční implantace plic, přístupem je transverzální torakotomie s přetětím sternu (clamshell incision). Při periferní kanylaci je výkon možno provést dvěma anterolaterálními torakotomiemi.

Péče o pacienty po transplantaci plic pro PPH je nesmírně obtížná a dosud nebyla přijata všeobecně přijatá strategie. Důvodem je komplexní nově vzniklá hemodynamická situace v kombinaci s imunologickou a infekční problematikou typickou pro transplantace plic.

Zásadním problémem je riziko rozvoje těžkého reperfúzního edému a levostranného srdečního selhání s periferní hypotonií. Příčinou je výrazný pokles cévní rezistence plicních cév implantované plíce ve srovnání s původní nativní plící a dochází tak v důsledku vysokého výdeje hypertofické pravé komory k výrazně zvýšenému průtoku krve transplantovanými plícemi. Této situaci neodpovídá funkce hypotrofické, netrénované levé komory a bez velmi sofistikované podpory může dojít k jejímu selhání se všemi důsledky. Doplnění objemu tekutin ke zvýšení periferní náplně může v této fázi být letální. Odvodnění a profylaktická aplikace vysokých dávek betasympatomimetik je v této situaci léčbou volby. Možným řešením k překlenutí této kritické fáze může být pooperační podpora extrakorporální membránovou oxygenací na několik hodin až dní po operaci.

Časná mortalita po transplantaci pro primární plicní hypertenzi je vyšší než u ostatních diagnóz, což souvisí se složitou hemodynamickou situací bezprostředně po výkonu. Ve specializovaných centrech v kombinaci s terapií prostacyklinem bylo dosaženo 1-ročního přežívání až u 88% pacientů.

3. Čekací listina

Během čekací doby na transplantaci plic jsou pacienti většinou dále v péči ošetřujících lékařů. Pacient by měl být zařazen do rehabilitačního programu, jehož cílem je pacienta co nejlépe připravit k plánované operaci, posilovat svalstvo (cílený aerobní zátěžový trénink) a zlepšit jeho nutriční stav. Každé tři měsíce se konají pravidelné kontroly v transplantačním centru, kdy se hodnotí rychlost progresu základního onemocnění a aktualizuje se předtransplantační vyšetření a to zejména opakované vyšetření sputa. Morální a etické dilema pro transplantační tým vzniká u pacientů, kteří byly zařazení na čekací listinu v době, kdy např. pacienti s cystickou fibrózou byli kolonizováni bakteriálními kmeny citlivými na antibiotika *in vitro* a během čekací periody se vyvinula kompletní rezistence nebo se objevila jiná kontraindikace. Kritický nedostatek vhodných orgánů k transplantaci a stoupající tlak na provádění transplantací u pacientů s reálnou šancí na přežití vedou k vyřazení těchto pacientů z čekacích listin.

4. Dárce a odběr plic

Kritéria odběru plic

Při multiorgánovém odběru od dárce s bijícím srdcem je možný odběr plic pouze v 15-20% případů. Důvodem je častá plicní infekce, která je u většiny intubovaných a dlouhodobě ventilovaných pacientů přítomna a značná vulnerabilita plicního parenchymu na řadu nepříznivých faktorů nastupujících po smrti mozku (neurogenní plicní edém) a při intenzivní péči včetně iatrogenního poškození. Dalším limitem je u polytraumatizovaných zemřelých, kteří tvoří značnou část dárců, časté poranění hrudníků, které znemožňuje odběr nezraněné plíce.

Transplantace plic se může uskutečnit pokud je k dispozici vhodný orgán se zachovalou funkcí kompatibilní s příjemcem v krevní skupině (systém AB0) a ve velikosti, která je posouzena porovnáním rozměrů předozadního snímku plic provedeného ze vzdálenosti 1 metru u dárce a příjemce a při splnění obecných a speciálních odběrových kritérií.

Odběrový tým posuzuje informace ve dvou fázích. Pokud jsou akceptovány první informace a výsledky, může být vyslán odběrový tým k příjemci, kde provede

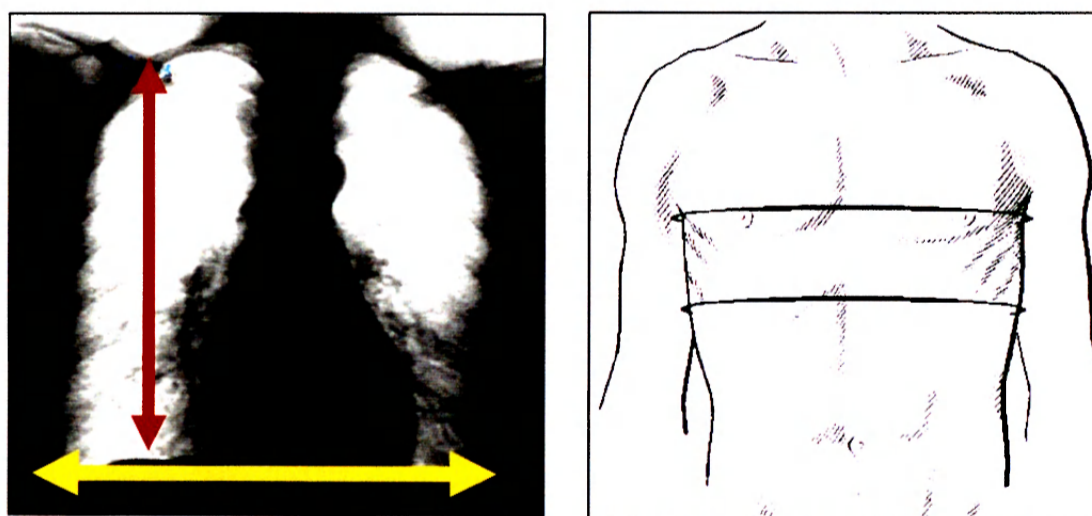
definitivní posouzení kvality orgánu bronchoskopickým, manuálním a vizuálním vyšetřením a definitivně je tak rozhodnuto o akceptování orgánu. V první fázi akceptování orgánu je indikována aplikace 1000 mg methylprednisolonu, který stabilizuje funkce plic po smrti mozku.

Dárce plic je tedy pacient, u kterého byla prokázána smrt mozku a který splňuje jednak všechna obecná kritéria pro multiorgánový odběr a tato specifická kritéria pro odběr plic:

- Věk pod 55 let
- ABO kompatibilita
- RTG plic bez patologického nálezu
- RTG plic-snímek ze vzdálenosti 1 metru, který umožní porovnání velikosti plic dárce a příjemce (size matching)

Posuzovány jsou 2 rozměry:

- Horizontální velikost plic – měřena v úrovni vrcholů bránice
- Vertikální velikost plic- měřena od vrcholu plíce k vrcholu bránice v medioklavikulární čáře



- Výška a hmotnost dárce (co nejpřesněji)
- Anamnéza bez plicních onemocnění, dlouhodobého kouření, hrudního traumatu, aspirace – není kontraindikací a anamnézu je třeba posoudit přísně individuálně

- Kultivace sputa při dlouhodobé ventilaci
- Oxygenace: $paO_2 > 100$ mmHg při FiO_2 0.4 a PEEP 5,0 cm H₂O resp. $paO_2 > 300$ mmHg při krátkodobé ventilaci FiO_2 1.0
- Optimální dechový režim při PEEP 5,0 cm H₂O a minimální frakci kyslíku a dechovými objemy 10-15ml/kg
- Přijatelná plicní compliance - vrchol inspiračního tlaku < 30 cm H₂O při dechovém objemu 15 ml/kg
- Malá bronchiální sekrece
- Centrální žilní tlak < 10 cm H₂O, plicní kapilární tlak v zaklínění < 12 mmHg
- Restrikce i.v. aplikovaných tekutin pro nebezpečí rozvoje plicního edému
- Elevace horní poloviny těla

Finální posouzení

- RTG plic – dále beze změn
- Oxygenace se nezhoršila
- Bronchoskopické vyšetření- vyloučení aspirace a purulentní sekrece
- Vizuální a manuální posouzení plicního parenchymu, pleurální dutiny a event. srůstů

Vlastní odběr plic je koordinován a proveden ve spolupráci s týmem odebírajícím srdce.

Cílem dobře provedeného odběru a prezervace plic je uchovat morfologickou a funkční integritu štěpu. Současné metody umožňují studenou ischemii 6-8 hodin, ale ischemicko- reperfuční poškození přetrvává být vážným problémem.

Technika odběru plic

Odběr plic je nejčastěji součástí multiorgánového odběru, ale ve vyjimečných případech může být proveden izolovaně při neakceptování ostatních orgánů.

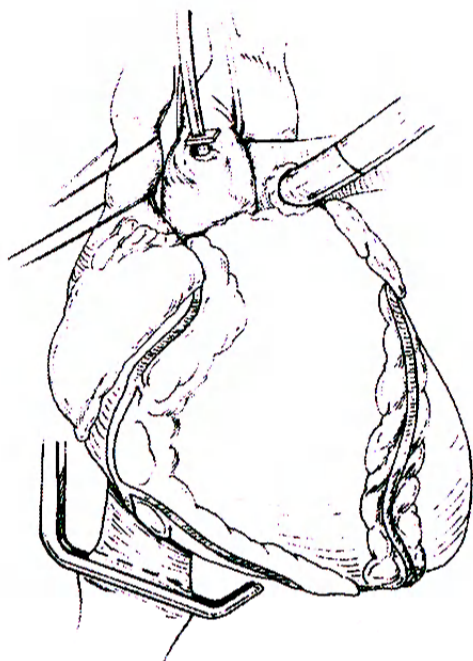
Vždy je odebrán blok obou plic, i v případě plánované jednostranné transplantace.

Přístupem je mediální sternotomie a mediální kompletní laparotomie, která umožňuje současný odběr břišních orgánů. Po preparaci břišních orgánů jsou palpačně a

vizuálně vyšetřena obě plicní křídla po otevření pleurálních dutin. Jakýkoli patologický nález musí být pečlivě posouzen.

Následuje otevření perikardu a preparace hlavních cévních kmenů.

Jsou dvě hlavní oblasti preparace (obr. 1):

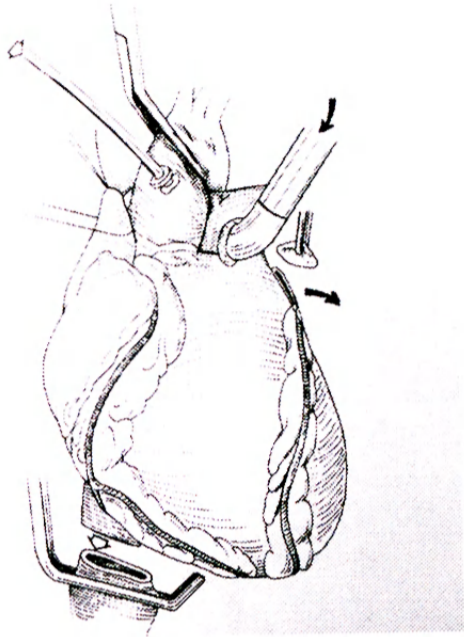


Obr.1

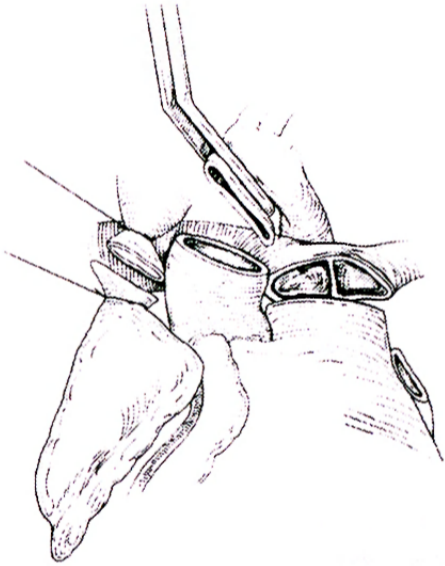
1. **venózní:** horní dutá žíla je intraperikardiálně izolována a obkroužena dvěma silnými ligaturami, dolní dutá žíla je rovněž obejita a zajištěna jednou silnou ligaturou
2. **arteriální:** aorta a plicní tepna jsou od sebe odděleny a připraveny ke kanylaci

Po dokončení těchto kroků je před zavedením kanyl aplikován systémově heparin. Kanylace může být provedena všemi týmy současně, pohodlněji postupně v jakémkoli pořadí. Do aorty je zavedena standardní kardioplegická kanyla, kanyla zavedená do kmene plicní tepny je fixována cirkulárním stehem a turniketem.

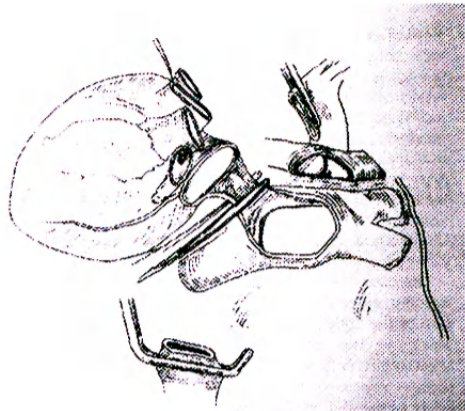
Poté je vše připraveno k vlastnímu odběru a následují tyto kroky (obr. 2, 3,4):



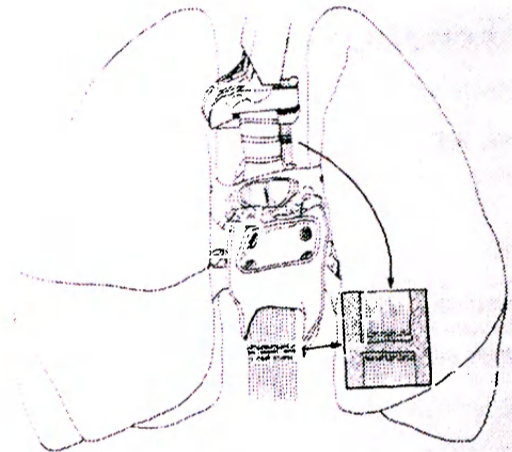
Obr.2



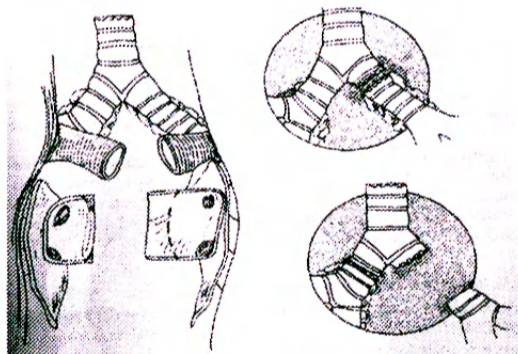
Obr.3



Obr. 4



Obr. 5



Obr.6

- aplikace 500 mikrogramů prostaglandinu E - epoprostenolu (Flolan, GlaxoWellcome) cestou centrálního žilního katetru do horní duté žíly, může být rovněž aplikováno přímo do kmene plicní tepny. Důvodem je vazodilatace plicního řečiště a lepší distribuce perfúzního roztoku.
- uzavření žilního návratu - uzávěr horní duté žíly dvojitou ligaturou, naložení svorky na dolní dutou žílu nad bránicí

- dekomprese pravého srdce otevřením či přerušením dolní duté žíly nad svorkou
- naložení svorky na aortu a aplikace kardioplegického roztoku v případě odběru srdce
- dekomprese levého srdce amputací levého ouška
- zahájení aplikace perfúzního roztoku do kmene plicní tepny

Většina center nyní používá k perfúzi 4-6 litrů 4° C studeného roztoku Perfadex, jedná se tedy o aplikaci vysokého objemu při nízkém tlaku. Vak s perfúzním roztokem je umístěn asi 40 cm nad úrovní operačního stolu. Rychlost perfúze je velmi důležitá pro další funkční vlastnosti štěpu.

Celý hrudník je naplněn ledovou tříští ihned po zástavě oběhu.

Pokračuje šetrná nízkoobjemová ventilace, minimalizace rozsahu atelektáz výrazně zlepšuje distribuci perfúzního roztoku.

Po dokončení perfúze, která je delší než kardioplegie a trvá několik minut, je odebráno srdce. Horní dutá žíla je přerušena mezi ligaturami, aorta je přerušena proximálně nad svorkou a je odstraněna kanylou z kmene plicní tepny, který je rovněž přerušen. Na straně plicního štěpu je třeba ponechat intaktní obě větve plicní tepny. Následuje nejdělicatnější fáze odběru srdce a plic-rozdělení levé síně. Po retrakci apexu srdce proximálně je provedena incize na spodní straně levé síně. Dále je levá síň předělena pod kontrolou zraku se zachováním společného terče levé síně s ústím všech plicních žil a ponecháním lemu se svalovinou. Ve spolupráci týmů odebírajících srdce a plíce při užití této techniky trvá extrakce srdce méně než 5 minut.

Následuje odběr bloku obou plic v těchto krocích (obr. 5,6):

- přerušení plicních ligament a mediastinální pleury nad jícnem, oddělení zbytku levé síně od jícnu, vlevo přerušení descendentní aorty za odstupem a. subclavia, vpravo přerušení v. azygos
- preparace průdušnice
- tkáně a struktury mediastina laterálně od průdušnice jsou přerušeny
- manuálně, mírnými inspiračními tlaky jsou rozvinuty zbylé, většinou dorzálně a bazálně lokalizované atelektázy
- průdušnice pod jugulem je staplery přerušena v mírném inspiriu

- vyjmutí celého bloku plic
- přes plicní žíly je provedena retrográdní perfúze 2 litry roztoku Perfadex
- plicní blok je rozdělen na obě plíce po přerušení terče levé síně, plicní tepny a levého hlavního bronchu
- plíce jsou jednotlivě uloženy do plastového pytle s konzervačním roztokem Perfadex a do dalších dvou pytlů se studeným fyziologickým roztokem a takto jsou dále uloženy do boxu s ledem a připraveny k transportu

5. Prezervace plic

Během a po transportu orgánu k příjemci je plíce vystavena dvou hlavním negativním vlivům: ischemii a reperfúzi. Cílem prezervace plic je uchovat morfológickou a funkční integritu štěpu. Současné prezervační metody umožňují ischemickou dobu 6-8 hodin, ale ischemicko- reperfúzní poškození přetrvává být vážným problémem.

Kvalitní prezervace je klíčem k dobré iniciální funkci štěpu a časná dysfunkce obvykle není fatální, ale vyžaduje intenzivní podporu, prodlužuje rekonvalescenci a predisponuje pro vznik komplikací. Rovněž může hrát roli v rozvoji pozdější rejekce.

Během uskladnění plíce dochází k poklesu aktivity hlavní enzymatické buněčné pumpy Na-K-ATPasy. Natrium vstupuje do buněk dle koncentračního gradientu a vzniká buněčný edém. Byly vyvinuty a jsou užívány dva typy roztoků, které omezují tyto tendence: krystaloidní roztoky podobné intracelulární tekutině s vysokou koncentrací kalia a nízkou koncentrací natria (Euro-Collins a University of Wisconsin solution) a extracelulární typy roztoků kombinované s nedifúzibilním koloidem (low-potassium dextran solution - Perfadex). Modifikovaný roztok Euro-Collins je v současnosti nejužívanějším roztokem při transplantaci plic.

Důležitou součástí prezervace je chlazení, i když optimální teplota stále není známa, používá se teplota ledové lázně (4° C).

Experimentálně byla zkoušena řada dalších preparátů, které by mohly zlepšit kvalitu prezervace, ale klinicky se používají pouze prostaglandiny a kortikosteroidy. Jsou aplikovány dárci před zahájením perfúze a prostaglandiny ještě jako součást perfúzního roztoku. Prostaglandiny mají výrazný vasodilatační efekt, který ruší vasokonstrikci plicního řečiště navozenou ledovým perfúzním roztokem a umožní tak

lepší distribuci perfúzního roztoku a mají rovněž další účinky, které omezují ischemicko-reperfúzní poškození.

6. Operace

Dnes se zdá, že problém technického provedení transplantace plic je vyřešen a provádí se tyto dva typy výkonu: jednostranná transplantace plic nebo bilaterální sekvenční transplantace plic. Výkon začíná anesteziologickou přípravou pacienta na operačním sále, ale úvod do anestezie je zahájen až po vyšetření plíce dárce. Jestliže je orgán akceptován, může být operace zahájena.

6.1. Jednostranná transplantace plic

Přístupem je standardní posterolaterální torakotomie. Při ventilaci kontralaterální plíce je zahájena preparace plicního hilu, jestliže dojde k irreverzibilní hypoxemii je třeba uzavřít svorkou plicní tepnu a zrušit tak shunt kolabovanou a neventilovanou plící. Pokud hypoxemie přetrvává nebo dojde k rozvoji oběhově nestability je indikován přechod na mimotělní oběh, který je vždy připraven „standby“. Mimotělní oběh je vyjimečně potřeba u pacientů s obstruktivním plicním onemocněním, ale je nutný v 17 – 41% případů u pacientů s restriktivním onemocněním. Jeho potřebu lze těžko před operací odhadnout, nejlepším vodítkem je předoperační hemodynamické vyšetření. U pacientů s plicní hypertenzí, kdy po zasvorkování plicní tepny tato hypertenze dále stoupne, dojde často ke kardiální dekompenzaci a snížení cardiac indexu (CI). U pacientů s restriktivním onemocněním, bývá nutno pokračovat v mimotělním oběhu, jestliže pokles CI je větší než 1,0 – 1,5 l/min/m².

Po dokončení preparace v plicním hilu při šetření frenického, bloudivého a vlevo zvrtného nervu je dokončena explantace nativní plíce a je provedena implantace plíce dárcovské. Jsou provedeny tři anastomomy v tomto pořadí: bronchiální, anastomosa levé síně a plicní tepny.

Bronchiální anastomosa je zatížena největším počtem komplikací a dříve byla Achillovou patou. Bronchiální cévní zásobení dárcovské plíce je přerušeno a dárcovský bronchus je tak závislý pouze na retrográdním průtoku s plicního cévního

systému. Původně standardním postupem byla anastomosa koncem ke konci s omentopexí („omental wrapping“) a v omezených případech byla prováděna přímá revaskularizace bronchiální tepny. Bylo ovšem prokázáno, že hojení bronchiální spojky může být dobré bez jakéhokoli krytí a bez revaskularizace, která výkon neúměrně komplikuje a její efekt je sporný. Dnes nejpoužívanější technikou, je tzv. teleskopická technika, kdy dárcovský bronchus je vsunut do bronchu příjemce nebo jednoduchá spojka koncem ke konci.

6.2.1 Bilaterální transplantace plic

Technika oboustranné transplantace se od svého zavedení výrazně změnila. Původní „double-lung“ byla prováděna vždy v mimotělním oběhu, přístupem byla podélná sternotomie a dárcovské plíce byly implantovány *en bloc* s tracheální anastomosou. V roce 1989 byla zavedena technika bilaterální sekvenční transplantace a stala se standardní metodou. Přístupem je transverzální sternotomie tzv. „clamshell incision“ a plíce jsou implantovány odděleně a sekvenčně. Bronchiální anastomomy jsou zatíženy výrazně menším počtem komplikací než tracheální spojky. Bilaterální operace je provedena jako jednostranná levo- a pravostranná transplantace. Po otevření pleurálních dutin jsou nejprve obě plíce připraveny k pneumonektomii a nejprve je odstraněna plíce s horší funkcí. Problémy s hypoxií a oběhovou nestabilitou jsou řešeny stejným způsobem jako při jednostranné transplantaci. Následuje implantace jedné plíce a po její reperfúzi je zahájena ventilace čerstvě implantovaného štěpu a pokračuje se s explantací a implantací druhé plíce. Mimotoělní oběh je vždy použit při transplantaci pro plicní cévní onemocnění, ale v ostatních případech je indikován pouze ve 23-32% případů. Během operace se vyskytují tři hlavní momenty, které mohou vyvolat nutnost užití mimotoělního oběhu: uzavření plicní tepny při implantaci první plíce, po perfúzi prvního štěpu nebo při uzavření plicní tepny před implantací druhé plíce.

Do každé pleurální dutiny jsou zavedeny dva hrudní drainy a torakotomie je uzavřena v anatomických vrstvách. Následuje bronchoskopické vyšetření dýchacích cest, anestezie je ukončena a pacient je transportován na jednotku intenzivní péče.

6.3. Další technické postupy

Se stoupajícími zkušenostmi jsou zaváděny některé nové postupy, které minimalizují operační trauma a umožňují maximální využití nabídnutých orgánů a uspokojení čekatelů.

Při bilaterální transplantaci může být transversální torakotomie nahrazena dvěma anterolaterálními torakotomiemi bez přerušení sternu, jehož pooperační nestabilita přetrvává být klinickým problémem.

Další možností je transplantace plicních laloků, kdy malému příjemci je možno implantovat pouze laloky většího dárce. Nejčastěji je implantován dolní levý a střední a dolní pravý lalok.

Další alternativou je split-lung-metoda, kdy levý dolní lalok dárce je implantován vlevo a levý horní je oddělen a rotován o 180° a implantován vpravo.

V posledních letech byla v University of Southern California vypracována a zavedena metoda transplantace plicních laloků od živých dárců, která bývá užívána téměř výhradně u dětí s mukoviscidózou, kdy dva příbuzní poskytnou dva plicní laloky. Pro příjemce je riziko takového postupu srovnatelné s transplantací od kadaverózního dárce a operační rizika lobektomie pro dárce v rukou zkušeného chirurga jsou velmi malá.

Rovněž se místo mimotělního oběhu začíná uplatňovat extrakorporální membránová oxygenace (ECMO), jejíž hlavní výhodou je minimálně invazivní přístup, nevyžaduje podání heparinu a je možno v této metodě pokračovat pooperačně a ovlivňovat tak míru průtoku plicní tepnou a omezit tak výskyt a stupeň reperfúzního edému.

7. Pooperační péče

Po operaci je pacient hospitalizován na jednotkách intenzivní péče a kompletně monitorován – arteriální tlak, centrální žilní tlak, tlak v a. pulmonalis, saturace smíšené krve, periferní saturace, EKG, diuresa. Dvakrát denně se provádí rtg plic, kompletní laboratorní screening, hladiny imunopresiv, kreatinin clearance, hemokultury denně, serologické vyšetření (virové a mykotické infekce) se provádí jedenkrát týdně.

Je používán standardní typ umělé plicní ventilace. Při těžké dysfunkci štěpu může být výhodná nezávislá ventilace jednotlivých plicních křídel, ale ve většině případů není nutná, pozitivní přetlak na konci výdechu (PEEP) je standardní součástí ventilačního programu.

Při ideálním průběhu není výjimka, že je pacient extubován několik hodin po výkonu, kdy je zcela obnovena funkce transplantovaných plic.

U pacientů po transplantaci pro PPH je taktika odlišná. Během prvních dnů je hemodynamika a oxygenace velmi nestabilní. Proto je pacient tlumen, relaxován a ventilován 24 – 48 hodin po operaci nebo více. Odvykání od ventilátoru se uskuteční jen velmi pomalu a opatrně.

Čerstvě transplantovaná plíce je velmi náchylná k plicnímu edému, jelikož její cévní permeabilita je zvýšená a lymfatická drenáž je značně zhoršena. Je třeba udržovat co nejnižší tlak v plicní tepně spolu s dostatečnou diuresou, dobrou oxygenací a udržením systémového tlaku. K dosažení této rovnováhy se užívá kombinace vasopresorů, inotropních preparátů a diuretik. Je upřednostňováno užití koloidních náhradních roztoků a krve (hemoglobin > 110mg/l, ozářená a filtrovaná erymasa) před krystaloidy. Hladiny celkové bílkoviny by měla být držena nad 50mg/l.

Je třeba pečovat o dokonalou analgezi, toaletu dýchacích cest, včas zahájit perorální příjem. Nejčastější komplikace v bezprostředním pooperačním období jsou reperfuční edém plic, akutní rejeckce a infekce. Tyto komplikace je třeba diagnostikovat v jejich počátku a včas je adekvátně léčit.

Imunosupresivní terapie je ve srovnání s ostatními orgánovými transplantacemi nejsilnější a její problematice je věnována následující kapitola.

Infekce je nejčastěji příčinou pooperační morbidity a mortality. V bezprostředním pooperačním období je největším nebezpečím infekce bakteriální, ale může se objevit i mykotická (*Candida*, *Aspergillus*) či virová (HSV, CMV) infekční komplikace. Peroperačně je aplikováno široké spektrum antibakteriálních antibiotik, která by měla pokrýt všechny potencionální patogeny izolované u příjemce a dárce. Velkým nebezpečím pro imunosuprimované pacienty je cytomegalovirová infekce, proto je u všech pacientů po dobu tří měsíců po operaci a vždy při zvýšení imunosupresivní terapie profylakticky podáván ganciclovir (Cymevene) a CMV-hyperimunní imunoglobulin (Cytotec). Cotrimoxazol je podáván doživotně jako profylaxe proti *Pneumocystis carinii*.

Každý pacient několikrát denně po operaci inhaluje Amphotericin B a Gentamycin do kompletního zhojení bronchiální anastomosis. Jestliže jsou izolovány Candida nebo Aspergillus bez známek invaze či disseminace je do terapeutického schématu přidán fluconazol nebo itraconazole.

Pooperační monitorace je především zaměřena na včasnou detekci očekávaných komplikací a na co nejvčasnější zahájení jejich léčby.

Bronchoskopické vyšetření se provádí bezprostředně pooperačně ke kontrole bronchiálních anastomosis, během doby intubace se provádí každé tři dny k bronchiální toiletě a bronchoalveolární laváži a získání materiálu k vyšetření.

Pro diagnózu klinicky suspektní akutní rejekce nebo infekce se s úspěchem používá transbronchiální plicní biopsie (TBB). Pokud se provádí z klinické indikace, dosahuje vysokého stupně pozitivity (63-83%) a rovněž senzitivita detekce akutní rejekce je dobrá (72-93%). Senzitivita transbronchiální biopsie pro potvrzení či vyloučení bronchiolitis obliterans, histologického obrazu typického pro chronickou rejekci je nekonzistentní a negativní výsledek nevylučuje.

Nedílnou součástí pooperační péče je intenzivní fyzioterapie. Polohové drenáže mají význam především u pacientů po jednostranné transplantaci, poloha na neoperované straně zlepšuje ventilaci transplantované plic. Provádí se pravidelně pokleповé a vibrační masáže k mobilizaci sekretu a zabránění hypostázy.

Plicní funkce se postupně zlepšují a obvykle dosahují stabilní úrovně během prvních 3 měsíců po transplantaci. Dále jsou poměrně velmi stabilní a jejich pokles o 10-15% (FVC a FEV1) mohou signalizovat vznik komplikace. Většina center vybavuje své příjemce osobním spirometrem, kterým si pacienti denně sami mohou monitorovat úroveň a změnu plicních funkcí.

Při optimálním průběhu se doba hospitalizace pohybuje mezi 3-4 týdny a měla by následovat intenzivní dechová rehabilitace jejímž cílem je zbavit se starých fixovaných respiračních vzorců a dosáhnout tak co nejlepší funkce plic nových.

8. Imunosupresivní terapie u pacientů po transplantaci plic

V posledních dvou desetiletích se transplantace plic stala u pacientů v terminálním stadiu respiračního onemocnění život zachraňujícím výkonem. Úspěšnou transplantací lze u těchto těžce nemocných dosáhnout úplného obnovení plicních funkcí a normální kvality života. Bohužel střednědobé a dlouhodobé výsledky již nejsou tak pozoruhodné. Příjemci transplantovaných plic se nemohou pokládat za vyléčené, protože statistický odhad pětiletého přežití se pohybuje pouze kolem 50 % [1]. Jako dvě hlavní příčiny úmrtí po transplantaci plic jsou uváděny obliterující bronchiolitida (BOS, bronchiolitis obliterans syndrom), která je podle převažujícího názoru projevem chronické rejekce štěpu a infekce [1]. Obě tyto komplikace jsou známkou neadekvátní imunosuprese, a proto je zřejmé, že mají-li se střednědobé a dlouhodobé výsledky zlepšit, je třeba v první řadě optimalizovat její strategii.

Základním kamenem úspěšné klinické transplantace plic byl objev cyklosporinu A (CSA). Transplantace plic, prováděné ještě před érou CSA, neustále ztroskotávaly, a to zejména proto, že imunosuprese docilovaná kombinací vysokých dávek steroidů a azathioprinu (AZA) měla za následek výrazné anastomotické komplikace a nepostačovala ke kontrole akutní rejekce štěpu. V důsledku těchto negativních zkušeností a rovněž tehdy uplatňovaných strategií imunosuprese u příjemců transplantovaných ledvin a srdce se u převážné většiny pacientů, podstoupivších transplantaci plic počátkem osmdesátých let minulého století a v dalších letech, indikovala udržovací terapie trojkombinací přípravků zahrnujících CSA, AZA a steroidy. Konzervativní přístup pak v podobě udržovacího režimu spočívajícího v uvedené trojkombinaci i nadále přetrvával. Z údajů Registru Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic [International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT] za rok 2002 vyplývá, že více než 95 % pacientů se podává inhibitor kalcineurinu, 80 % nemocných inhibitor buněčného cyklu a více než 95 % pacientů se dokonce i pět let po transplantaci podávají steroidy [2].

8.1 Akutní rejekce po transplantaci plic

Výskyt akutní rejekce

V porovnání s jinými orgány je u transplantace plic pozorován zvýšený výskyt akutních rejekčních epizod. Z výsledků současné mezinárodní klinické studie zahrnující 315 pacientů (režim spočívající v trojkombinaci přípravků - CSA, AZA nebo mykofenolát mofetil (MMF) a steroidy) vyplývá, že incidence epizod akutní rejekce dosahuje po 1 roce 54 % [3]. Naproti tomu u pacientů s transplantací ledvin je výskyt akutní rejekčních epizod po jednom roce ≤ 40 %, a může dokonce klesnout až na 17 % [4].

Pro zvýšený výskyt akutních rejekčních epizod po transplantaci plic existuje více vysvětlení. Není k dispozici nebo nelze provést prospektivní test shody v HLA (human leukocyte antigen). Štěp plic je na rozdíl od všech ostatních transplantovaných orgánů v neustálém kontaktu s vnějším prostředím a je tedy exponován nejrůznějším vdechovaným látkám, jako je kouř, toxiny a infekční agens, které mohou potenciálně vyvolat místní zánět a odstartovat akutní rejekční reakci.

Diagnóza akutní rejekce

Akutní rejekce může být spojena s teplotami, kašlem, dušností a poslechovými fenomény. Tyto klinické známky jsou však nespecifické a na jejich podkladě nelze rozlišovat rejekci a ostatní příčiny dysfunkce štěpu. Kromě toho může být akutní rejekce klinicky němá. Rtg hrudníku nebo počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) pak v další fázi k diagnóze rejekce většinou příliš nepřispějí.

Neinvazivní diagnóza akutní rejekce

Akutní buněčná rejekce a infekce v typických případech navodí obstrukční poruchu dýchání [5-7]. Senzitivita jednovteřinové vitální kapacity (Forced Expiratory Volume –

FEV1), měřená za účelem detekce těchto komplikací, se u příjemců štěpů oboustranných štěpů plic pohybuje v rozmezí 60-75 % [5-7] a u příjemců pouze jednostranného štěpu plic v rozmezí 48-72 % [8], jestliže se jako zlatého standardu pro stanovení akutní rejekce použije bronchoalveolární laváž (BAL) a transbronchiální biopsie (TBB). Z těchto důvodů se příjemcům štěpu plic doporučuje, aby si doma každý den pomocí přenosného spirometru měřili hodnoty FEV1 [9]. Podle jedné z nedávno provedených studií, při níž si pacienti doma každý den monitorovali hodnoty FEV1 a MEF50 a výsledky se předávaly do nemocnice prostřednictvím internetu, dosahovala citlivost doma prováděné spirometrie k detekci akutní dysfunkce štěpu pouhých 63 % [10]. Pro účely diagnózy akutní rejekce nejsou tedy plicní funkce nijak zvlášť senzitivní, ani specifické.

V rámci dvou studií byl sledován vydechovaný oxid dusnatý (eNO) jako nástroj detekce akutní rejekce. V jedné ze studií se zjistilo, že hodnoty eNO se během akutní cévní rejekce zvyšují [11], zatímco v druhé se zvýšené hodnoty oxidu pozorovaly u lymfocytární bronchiolitidy, ne však v průběhu akutní vaskulární rejekce [12]. V nedávno zveřejněné studii se v souvislosti s akutní rejekcí uvádějí zvýšené hladiny vydechovaného karbonylsulfidu (COS), získaná data se však do značné míry překrývají s hodnotami pozorovanými u stabilizovaných pacientů [13].

Z předběžných výsledků studií vyplývá, že při hodnocení nálezů z BAL lze prokázat v průběhu akutní rejekce charakteristické změny - k potvrzení těchto výsledků jsou však nezbytné další studie [14].

Závěrem lze konstatovat, že v současnosti není k dispozici senzitivní a specifický neinvazivní nástroj diagnózy akutní rejekce, a tak histologie i nadále zůstává zlatým standardem.

Transbronchiální biopsie

Vzhledem k vlivu akutní rejekce na vývoj její chronické formy a tím i na přežití pacientů, 66 % center, která nahlašují data do registru ISHLT, provádí v průběhu prvního roku po operaci v pravidelných intervalech kontrolní TBB, dále pak při symptomatologii, která by mohla svědčit pro akutní rejekci [15].

Role pravidelně plánovaných TBB u zcela asymptomatických příjemců plicních štěpů však zůstává kontroverzní.

Stoupenci pravidelně prováděných TBB tvrdí, že klinické vyšetření, rtg hrudníku, spirometrie a měření krevních plynů jsou pro účely diagnózy akutní rejekce nesenzitivní a nespecifické. Z předchozích studií vyplynulo, že kontrolními TBB lze u 22-73 % klinicky a fyziologicky stabilizovaných pacientů prokázat histologický obraz svědčící pro akutní rejekci [16, 17]. Ještě důležitější je skutečnost, že včasné léčení těchto klinicky němých epizod může být případně i prospěšné pro známou spojitost mezi akutní a chronickou rejekci [18].

Odpůrci takového přístupu naopak namítají, že pomocí pravidelně plánovaných TBB lze podchytit pouze nižší stupně rejekce, protože stupeň 3 nebo 4 nebude bez vysoce suspektní symptomatologie. Vliv rejekce nižšího stupně na vývoj chronické rejekce však není zcela jasný, a odpovídající léčba rejekce nižšího stupně proto zůstává kontroverzní. Skutečnost je taková, že ne všechna centra volí při 1. nebo 2. stupni (A1,A2) rejekce antirejekční terapii. Kontrolní TBB by tedy mohly znamenat riziko navíc.

Až dosud nebyla provedena žádná prospektivní studie zaměřená na sledování dopadu kontrolních TBB na výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy (BOS) nebo na přežívání pacientů. Některá z center dokonce poskytla údaje ve prospěch tvrzení, že klinický výsledek je uspokojivý i bez kontrolních TBB [19].

Otázky spojené s prováděním TBB a s jejich dopady na celkové přežití zůstávají stále neobjasněny.

Vztah mezi akutní a chronickou rejekcí

Akutní rejekce nebývá až na malé výjimky sama o sobě příčinou úmrtí. Rejekce je však hlavním určujícím faktorem dlouhodobého přežívání, protože zejména její těžká, recidivující a/nebo pozdní akutní forma byla identifikována jako nejsignifikantnější rizikový faktor pozdějšího vývoje BOS [20]. Přesný vztah mezi akutní rejekcí a BOS je tedy nadále nejasný. U některých pacientů s akutní rejekcí se vyvine progresivní BOS, aniž by tomu předcházelo určité asymptomatické mezidobí, u jiných zase mezi výskytem akutní rejekce a její úspěšnou léčbou a vývojem BOS uplyne relativně dlouhá doba. Lze se setkat i s pacienty, u nichž vznikne BOS, aniž by jim předtím

byla diagnostikována epizoda akutní rejekce [21-23]. Hlavním cílem imunosuprese po transplantaci plic však v každém případě musí být úspěšná prevence akutní rejekce.

Prevence akutní rejekce po transplantaci plic

Indukční terapie

Zdůvodnění indukční terapie. Účinnost biologických látek indukujících výraznou depleci T-lymfocytů, například antithymocytárního globulinu (ATG) nebo monoklonální anti-CD3 protilátky (OKT3), vedla k jejich prosazení v rámci profylaxe rejekce v časném pooperačním období - strategie známé jako indukční terapie. Princip indukční terapie spočívá v aplikaci nejsilnějších imunosupresiv v době, kdy je nebezpečí rejekce největší, tj. v průběhu prvních několika týdnů po transplantaci [24]. Z prospektivních randomizovaných studií u pacientů po transplantaci ledvin [25] a rovněž z údajů získaných z registrů ledvin určených k transplantaci [26] vyplývá, že indukční terapie podáváním ATG nebo OKT3 výrazně omezuje výskyt akutní rejekce, a v porovnání s konvenční terapií CSA, AZA a steroidy také prodlužuje dlouhodobé přežívání štěpů ledvin přibližně o 5 %. U skupin pacientů vystavených vysokému riziku rejekce, jako jsou například děti, pacienti tmavé pleti nebo nemocní s vysokými hladinami anti-HLA protilátek, je příznivý účinek těchto látek dokonce ještě výraznější – umožňuje až o 20 % delší přežívání transplantované ledviny po 3-5 letech. Z údajů registru ISHLT vyplývá, že určitý druh indukční terapie je aplikován asi u 45% pacientů po transplantaci plic (polyklonální antilymfocytární přípravky – asi 20 %, protilátky vůči receptoru interleukinu 2 (IL-2) – asi 20 %, OKT3 – asi 4 %) [2]. Druh použitého přípravku, jeho dávkování a délka jeho podávání se značně liší. Indukční terapie následující po transplantaci plic má trojí opodstatnění.

1. u příjemců štěpu plic lze předpokládat vysoké riziko rejekce.
2. indukční terapie poskytuje dostatečnou časovou rezervu k dosažení cílových hladin inhibitorů kalcineurinu, aniž by pacienti byli vystavováni riziku časně akutní rejekce.

3. indukční terapie umožní, aby se renální funkce zotavily z pooperačního stresu představovaného hypovolemií nebo negativními účinky mimotělního oběhu, a přitom nebyly ledviny vystaveny časnému nefrotoxickému vlivu inhibitorů kalcineurinu [27].

Indukční terapie po transplantaci plic však zůstává i nadále kontroverzní, protože její přínosy nebyly jednoznačně prokázány a navíc je zde potenciální riziko zvýšeného výskytu potransplantačních infekcí, zejména cytomegalovirové (CMV) infekce, a zhoubných novotvarů.

Polyklonální antilymfocytární protilátky (ATG).

ATG se získává tak, že se králíkům nebo koňům injekčně aplikují buňky lidského thymu nebo lymfocyty, a následně se izolují a purifikují protilátky vůči lidským buňkám. Tyto přípravky obsahují protilátky namířené proti četným membránovým antigenům, z nichž některé jsou přítomny pouze na T-buňkách, jako například CD3, CD4 nebo CD8, zatímco jiné, jako například adhezní molekuly CD11b a CD18, se rovněž nacházejí na ostatních cirkulujících buňkách [28]. Léčbou se prostřednictvím několika mechanismů nejprve navodí rychlá a výrazná lymfopenie. ATG přípravky prostřednictvím mechanismu nenavozujícího depleci rovněž modulují funkci T-buněk.

Existuje pouze jediná prospektivní randomizovaná studie s účastí jednoho klinického centra, zabývající se porovnáním ATG indukční terapie s pouze konvenční terapií (CSA, AZA, Steroidy) u 44 pacientů po jednostranné nebo oboustranné transplantaci plic. Indukční terapie spočívala v aplikaci ATG v dávce 1.5 mg/kg/den po dobu 3 dnů. Výskyt biopticky prokázané rejekce (alespoň stupně A2) dosahoval po jednom roce v ATG skupině 23 %, zatímco v kontrolní skupině představoval 55 %. Kromě toho byl v indukční skupině po třech letech pozorován nesignifikantní pokles výskytu BOS. Výskyt potransplantačních infekcí a novotvarů se v obou skupinách nelišil a přežívání pacientů bylo po jednom roce a dvou letech sledování identické [29]. Tyto výsledky jsou ve shodě s předchozí retrospektivní studií, podle níž může ATG indukce vést k poklesu výskytu akutní rejekce, aniž by se tato skutečnost projevila v průvodním zlepšení délky přežívání [30].

Monitorováním periferních CD3+ T-lymfocytů se snižují náklady ATG indukční terapie, a zároveň se tak přispívá k předcházení nadměrné imunosuprese a

hematologickým komplikacím u příjemců ledvinných štěpů [31, 32]. Krasinskas a kol. [33] tento koncept uplatnil u 36 pacientů s plicním štěpem, jimž se podávala ATG buď jako indukční terapie nebo jako léčba akutní nebo chronické rejekce, a u nichž se absolutní počty CD3+T-buněk udržovaly v rozmezí 50-100 buněk/ μ L. Dávka ATG by se mohla snížit z 10-15 mg/kg/den na 1-5 mg/kg/den, aniž by se tím ovlivnila účinnost léčby.

OKT3 - Monoklonální anti-CD3 protilátky.

OKT3 je myší monoklonální protilátka, namířená proti (antigennímu rozpoznávacímu) komplexu CD3, což je série bílkovin spojených s receptorem antigenu T-lymfocytů (TCR). OKT3 se váže na CD3 komplex a indukuje depleci cirkulujících T-lymfocytů a rovněž modulaci TCR-CD3 komplexu. Používání OKT3 jako indukční terapie po transplantaci je značně omezeno, protože první dávka této látky často navodí syndrom uvolňování cytokinu (cytokinový syndrom), který může vyvolat oběhovou nestabilitu a plicní edém [34, 35], a navíc jsou zde obavy z možného zvýšeného nebezpečí vzniku infekcí a zhoubných novotvarů.

WAIN a kol. [23] podávali 52 pacientům po dobu 10 dnů standardní dávku OKT3 (5 mg/den) v kombinaci s perorálním CSA a Aza; udržovací dávky steroidů se začaly aplikovat osmého dne po operaci. V průběhu aplikace OKT3 nedošlo ani v jediném případě k akutní rejekci, a u 14 z 52 pacientů nebyla za dobu sledování v průměrné délce 31 měsíce pozorována žádná epizoda akutní rejekce. U zbývajících pacientů se při epizodách akutní rejekce dosáhlo pohotovové odpovědi na steroidy nebo ATG. 36 měsíců po transplantaci byla u 69 % nemocných konstatována absence syndromu obliterující bronchiolitidy (BOS). Autoři ze studie odvozují závěr, že u příjemců plicního štěpu OKT3 bezpečně a účinně navodí imunosupresi, a že aplikací této protilátky lze omezit výskyt akutní a chronické rejekce. Tomuto tvrzení ubírá na přesvědčivosti okolnost, že ve studii nebyla zastoupena kontrolní skupina [23].

Monoklonální protilátky vůči interleukinu-2 receptoru.

IL-2 slouží jako signál progresu buněčného cyklu, určený T-lymfocytům a stimuluje jejich proliferaci a diferenciaci. IL-2 se váže na receptor s vysokou afinitou, umístěný na T-buňkách a tvořený třemi transmembránovými bílkovinami: CD25, CD122 a

CD132. Jedním z nejdříve nastupujících pochodů po aktivaci T-buněk je pozitivní regulace exprese CD25, po níž se dvě další bílkoviny rychle spojí s CD25, čímž T-buňky začnou intenzivně reagovat na IL-2. Monoklonální protilátky (mAbs) vůči IL-2 receptoru selektivně inhibují aktivované T-buňky, zatímco polyklonální protilátky ATG a OKT3 neselektivně inhibují jak klidové, tak aktivované T-buňky a navozují jejich depleci. Monoklonální protilátky (mAbs) hlodavců vůči receptoru IL-2 byly příznačně chyběním účinnosti v důsledku rychlé produkce neutralizujících protilátek, a rovněž profilem závažných vedlejších účinků. Díky vývoji chimérických nebo humanizovaných monoklonálních protilátek vůči receptoru IL-2 se podařilo tyto problémy obejít a nové protilátky zavést do klinické praxe.

U pacientů s ledvinnými štěpy vedlo podávání monoklonálních protilátek vůči IL-2 receptoru v průběhu prvních týdnů po transplantaci v porovnání s konvenční imunosupresí k poklesu výskytu epizod akutní rejekce, aniž by se pozorovala zvýšená toxicita a/nebo větší výskyt bakteriálních nebo virových infekcí [36-38]. U pacientů se srdečními štěpy vedlo sice podání pěti dávek daclizumabu v porovnání se standardním režimem, zahrnujícím CsA, MMF a steroidy, ke snížení výskytu akutní rejekce, příznivý účinek však byl pozorován hlavně v průběhu prvních tří měsíců po transplantaci [39].

Na pacienty s plicními štěpy zaměřili svou čtyřletou prospektivní studii BROCK a kol. [40] – účastnilo se jí 87 příjemců štěpů, kteří byli rozděleni do tří skupin: v první se podávala OKT3, ve druhé ATG a ve třetí daclizumab. Po dvou letech nebyly pozorovány rozdíly v absenci akutní rejekce nebo BOS, ani odlišné hodnoty přežití. U pacientů, jimž se aplikovala OKT3 (n=30), byl konstatován signifikantně vyšší výskyt infekcí, zejména bakteriálních; tento rozdíl se stal signifikantním pouhé 2 měsíce po transplantaci [40]. GARRITY a kol. [41] retrospektivně porovnávali výskyt akutní rejekce u 27 pacientů s indukční terapií daclizumabem s jejím výskytem v historické kontrolní skupině 34 pacientů, jimž se podávaly tacrolimus (Tac – FK 506), Aza a steroidy. 6 měsíců po transplantaci byla konstatována u 82 % pacientů absence rejekce, v porovnání s pouhými 52 % v kontrolní skupině. Vyšší výskyt infekce nebyl pozorován [41].

Existují určité důkazy, že indukční terapie po transplantaci může omezit výskyt epizod akutní rejekce a oddálit je, a stejně tak vést k poklesu incidence rejekce

chronické. Naneštěstí nejsou k dispozici rozsáhlé prospektivní randomizované kontrolované klinické studie k přesvědčivému stanovení přínosů indukční terapie v porovnání s konvenční imunosupresí a komparativnímu posouzení různých látek používaných při indukci. Z dostupných dat (Tabulka 2) vyplývá, že správnou volbou je podle všeho ATG, a že pravděpodobně méně bezpečná je indukce podáním OKT3. Pokud jde o indukci pomocí monoklonální protilátky vůči IL-2 receptoru, její posouzení vyžaduje ještě více údajů. Je třeba rovněž zdůraznit, že v současné době nic nenasvědčuje tomu, že by se mělo od indukční terapie po transplantaci plic upustit.

Udržovací imunosupresivní terapie.

Cílem udržovací imunosuprese je prevence akutní rejekce. Většině pacientů s plicními štěpy se dlouhodobě podává kombinace tří přípravků [2]. Tento režim je všeobecně považován za účinnější než dvojkombinace nebo podávání pouze jednoho přípravku. Očekává se, že kombinací tří různých léčiv se budou minimalizovat vedlejší účinky jednotlivých přípravků. S objevem nových léčiv se nyní kombinace mění, stále však jde o kombinaci inhibitoru kalcineurinu, inhibitoru buněčného cyklu a steroidů.

Inhibitory kalcineurinu

Cyklosporin A.

Podle údajů získaných v roce 2002 z registru ISHLT 40 – 50 % všech příjemců plicních štěpů užívá CsA jako součást udržovacího imunosupresivního režimu 1 rok a 5 let po transplantaci [2].

Imunosupresivní vlastnosti CsA byly objeveny v roce 1976 [42] a tento objev znamenal revoluci v transplantacích solidních orgánů. CsA je polypeptid tvořený z 11 aminokyselin; produkovaný plísní *Tolypocladium inflatum*. Aktivní podobu získává CsA proniknutím do buňky, kde s bílkovinami cytoplazmy vytvoří komplex nazývané cyklofiliny. Komplex CsA-cyklofilin se váže na kalcineurin v cytoplazmě. Kalcineurin

za normálních podmínek působí jako fosfatáza, která defosforyluje cytosolové regulační proteiny a usnadňuje jejich pasáž membránou jádra, kde působí jako transkripční faktory aktivace s následným zvýšením transkripce T-buněčných genů kódujících specifické cytokiny. Heterodimerní komplex CsA-cyklofilin inaktivuje enzymatickou aktivitu kalcineurinu a nakonec tak inhibuje transkripci cytokinů, zejména IL-2, -3, -4 a IL-5, interferon γ , tumor nekrotizující faktor α a faktor stimulující kolonie granulocytů/makrofágů. Omezené množství kalcineurinu v buňkách imunitního systému v porovnání s buňkami neimunitní povahy, a také skutečnost, že kalcineurin sehrává rozhodující roli v aktivaci T-buněk vysvětlují, proč jsou T-lymfocyty tak výjimečně citlivé na CsA [44]. CsA kromě toho pravděpodobně prostřednictvím výrazného mechanismu zvyšuje expresi transformujícího růstového faktoru β , který na jedné straně inhibuje prostřednictvím IL-2 stimulovanou proliferaci T-buněk a tvorbu cytotoxických T-lymfocytů, a na druhé vyvíjí profibrogenní účinek.

CsA je vysoce lipofilní molekula se značným kolísáním absorpce (jak interindividuálním, tak intraindividuálním) a s nízkou perorální biologickou dostupností. Mikroemulzní léková forma CsA (Neoral®; Novartis Pharma AG), určená ke zvýšení disperze a rozpustnosti CsA v tenkém střevě, byla na trh uvedena v roce 1996. Tato léková forma omezuje vliv potravy a přítomnosti žluče na vstřebávání. V porovnání s původní lékovou formou na bázi olivového oleje (Sandimmune®) vykazuje zlepšené farmakokinetické parametry a zajišťuje: 1) kratší dobu k dosažení maximálních hladin v krvi, 2) vyšší maximální koncentrace v krvi, 3) vyšší plochu pod křivkou koncentrace v plasmě v závislosti na čase (AUC) a 4) menší intraindividuální kolísavost časového intervalu nutného k dosažení maximálních koncentrací [45].

Po téměř dvě desetiletí se dávkování CsA přizpůsobovalo hodnotám křivky těsně před podáním další dávky (C_{min} nebo C_0). Mnohé studie však prokázaly, že C_0 nedostatečně koreluje se systémovou expozicí cyklosporinu – dosvědčuje to celý farmakokinetický profil za 12 hodin (AUC_{0-12}) nebo farmakokinetický profil během prvních 4 hodin po podání (AUC_{0-4}) příjemcům ledvinných, jaterních a srdečních štěpů [46]. Důležitější je, že nízká systémová expozice cyklosporinu doložená nízkou AUC_{0-4} je uznávána jako signifikantní rizikový faktor akutní rejekce, zatímco vysoká expozice byla u pacientů s ledvinnými štěpy spojena se zvýšenou nefrotoxicitou [47, 48]. Prvořadý význam má podle všeho rovněž časový rámeček, v němž se dosahuje

AUC0-4 cílových hodnot. V prospektivní klinické studii zahrnující 55 pacientů s ledvinnými štěpy se pouze u 3% pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot AUC0-4 4,500 – 5,500 ng/hod/ml do tří dnů po transplantaci, v průběhu prvních 3 měsíců pozorovala akutní rejekce, v porovnání s 45 % pacientů, kteří tohoto cíle nedosáhli [49]. Vysoká variabilnost systémové expozice byla rovněž spojena se zvýšeným rizikem chronické rejekce u pacientů s ledvinnými štěpy [50]. Ve světle těchto pozorování byly v zájmu optimalizace klinických výsledků navrženy metody hodnocení systémové expozice cysklosporinu u jednotlivých pacientů.

AUC0-12 podává úplný obraz o vstřebávání, vylučování a expozici pacienta cyklosporinu. V klinických podmínkách by však takový přístup nebyl s ohledem na nepohodlí a spojené náklady rozumný. Je třeba rovněž zdůraznit, že k největšímu kolísání absorpce CsA dochází během prvních 4 hodin po podání. Prokázalo se rovněž, že imunosupresní účinek CsA dosahuje svého maxima a největší konzistence přibližně v době, kdy vrcholí absorpce, tj. do dvou hodin od aplikace dávky [51]. Stanovení AUC0-4 bude tedy pravděpodobně odrážet nejvíce rozdílů v interindividuální a intraindividuální expozici. Rutinní stanovení AUC0-4 je však v klinické praxi rovněž nesnadné. Naštěstí se zjistilo, že velmi dobrými prediktory AUC0-4 mohou být strategie na principu méně častých odběrů vzorků [52]. Zvláště vynikajícím prediktorem AUC0-4 je u většiny dospělých příjemců ledvinných, srdečních a jaterních štěpů stanovení CsA hladin dvě hodiny po podání ranní dávky (C2). Očekává se tedy, že monitorováním C2 se dosáhne snížení výskytu akutní a chronické rejekce u pacientů po transplantaci solidních orgánů užívajících CsA. Monitorování kromě toho může přispět ke zlepšení renálních funkcí a snížení výskytu hypertenze po transplantaci – budou se tak totiž identifikovat pacienti s nadměrným dávkováním CsA. Ze všech těchto uvedených důvodů se proto dnes monitorování C2 velmi podporuje: pro dospělé příjemce ledvinných a jaterních štěpů byly podle časového intervalu od transplantace stanoveny cílové hodnoty C2 [46].

Dostupné informace o monitorování CsA po transplantaci plic jsou velice omezeny. V randomizované klinické studii TRULL a kol. [54] zjistili, že AUC0-6 se lépe predikovala pomocí C2 než na základě C0. DUMONT a kol. [55] sledovali 14 příjemců plicních štěpů a prokázali, že AUC0-12 se nejlépe predikovala při strategii méně častých odběrů, zahrnujících C0 a C3 [55]. Tyto výsledky však nelze vztáhnout na všechny příjemce plicních štěpů, zejména ne na pacienty s cystickou fibrózou

(CF), kteří mohou mít odlišný farmakokinetický profil CsA v důsledku malabsorpce tuků, provázející exokrinní nedostatečnost slinivky vyvolanou CF [56, 57]. Z předběžných dat odvozených z několika malých, na jedno klinické centrum omezených studií vyplývá, že C₂ je cenným nástrojem predikce AUC₀₋₁₂ nebo AUC₀₋₄ u pacientů s CF i bez ní [58, 59]. Tato data je třeba dále rozšířit, aby se mohla navrhnout doporučení týkající se optimálního monitorování terapeutických dávek CsA u příjemců plicních štěpů; rovněž se budou muset stanovit cílové hodnoty AUC₀₋₄ a C₂.

Tacrolimus (Tac)

V posledních několika letech se rýsuje zřetelný trend používat tacrolimus místo CsA jako součást udržovacího imunosupresivního režimu. V roce 1999 se jeden rok po transplantaci asi 70 % pacientům s plicními štěpy podával CsA, zatímco 26 % nemocných užívalo Tac; odpovídající hodnoty 4 roky po transplantaci byly asi 60 a 36 % [60]. V roce 2002 příjemci plicních štěpů užívali 1 rok a 5 let po transplantaci CsA (50 % z celkového jejich počtu) nebo Tac (zbývajících 50 % pacientů) [2]. Tac byl objeven v roce 1984. Jde o hydrofobní makrocyclický lakton – makrolidové antibiotikum získané z aktinomycet *Streptomyces tsukubaensis*. Tac potlačuje imunitní systém prostřednictvím podobných mechanismů jako CsA. V cytoplazmě se váže na protein FKBP (FK506 vazebný protein), a komplexy Tac-FKBP se spojují s kalcineurinem. Díky odlišnostem v rozdělovacích koeficientech a zvýšené vazebné afinitě Tac k FKBP [44] je Tac in vitro 50-100krát účinnější než CsA.

Tac má podobně jako CsA úzké terapeutické okno a naopak signifikantní systémové vedlejší účinky. Vstřebávání je po perorálním podání nedostatečné a maximálních koncentrací se dosáhne až za 4 hodiny. Na rozdíl od CsA se absorpce Tac jídlem brzdí, je však zcela nezávislá na přítomnosti žluči. Perorální biologická dostupnost a maximální koncentrace Tac interindividuálně a intraindividuálně značně kolísají. Malá a proměnlivá biologická dostupnost Tac je dána jeho transformací enzymy cytochromu P450 ve střevní stěně a protitransportem mateřského léčiva a metabolitů prostřednictvím p-glykoproteinu (Pgp), kódovaného lidským genem MDR 1 (Multidrug Resistance).

Dávkování Tac je zejména přizpůsobeno hladinám C₀ [61]. V blízké budoucnosti budou pravděpodobně vypracovány nové strategie monitorování. Určité údaje

získané s těmito strategiemi pokud jde o Tac po transplantaci plic jsou již k dispozici [62, 63]; tyto údaje bude třeba dále rozšířit.

Cyklosporin A versus takrolimus. Studiemi zaměřenými na porovnání CsA a Tac u pacientů s ledvinnými štěpy se zjistily odlišné skutečnosti. Podávání kombinace CsA-Sandimmune® vedlo v porovnání s aplikací Tac v kombinaci s OKT3 indukční terapií, Aza a steroidy po pěti letech sledování k podobným hodnotám přežívání pacientů a přežívání štěpu [64]. Za druhé, podávání kombinace CsA-Neoral® vedlo v porovnání s aplikací Tac v kombinaci s Aza a steroidy ke snížení výskytu biopsicky potvrzené akutní rejekce u pacientů užívajících Tac, bez rozdílů v přežívání pacientů nebo přežívání štěpu při dlouhodobém sledování v jediném klinickém centru [65], a rovněž po šesti měsících v rámci evropské multicentrické klinické studie [66]. Metaanalýzou osmi randomizovaných klinických studií porovnávajících CsA s Tac se potvrdilo, že imunosuprese pomocí Tac vedla ve srovnání s léčbou založenou na CsA k signifikantnímu poklesu výskytu epizod akutní rejekce. Touto analýzou však žádný pozitivní účinek Tac na přežívání pacientů nebo přežívání štěpu 1 rok po transplantaci prokázán nebyl [67].

Dvě prospektivní, randomizované, multicentrické studie a dvě prospektivní randomizované studie prováděné v jednom klinickém centru porovnávající CsA a Tac u příjemců srdečních štěpů neprokázaly signifikantní pokles výskytu akutní rejekce ani přínos Tac pro délku přežívání [68-71].

Existují pouze tři studie hodnotící po transplantaci účinnost CsA v porovnání s Tac. KEENAN a spolupracovníci [72, 73] náhodně rozdělili 133 příjemců tak, aby dostávali buď CsA nebo Tac v kombinaci s Aza a steroidy. V Tac skupině byly pozorovány méně časté akutní epizody rejekce a zjištěn signifikantně menší výskyt BOS (38 % versus 22 %). V této skupině byl rovněž patrný nesignifikantní trend ke zlepšení přežívání po dvou letech [72] a k opožděnému vývoji BOS [73]. TREEDE a kol. [74] hodnotili v prospektivní, randomizované klinické studii prováděné ve dvou centrech a zahrnující 50 příjemců plicních štěpů CsA v porovnání s Tac v kombinaci s MMF (2 g/den) a steroidy. Všem pacientům byla rovněž po dobu 3 dnů prováděna indukční terapie králičím antithymocytárním globulinem (RATG). Tendence k absenci akutní rejekce po 6 a 12 měsících byla větší v Tac skupině, hodnoty přežití po 12 měsících však byly podobné [74]. Stejní autoři provedli předtím retrospektivní studii s účastí 78 pacientů, rozdělených do tří skupin: 1) Indukce pomocí ATG, CsA, Aza a steroidy (n=34); 2) Tac, Aza a steroidy (n=30); nebo 3) Tac, MMF a steroidy (n=12). Ve

skupinách s Tac byl počet epizod akutní rejekce připadajících na jednoho pacienta nižší a absence recidiv akutní rejekce signifikantně častější. Po třech letech se však již v prvních dvou skupinách nepozoroval žádný signifikantní rozdíl v míře výskytu chronické rejekce. V porovnání se skupinou s CsA, Aza a steroidy byly hodnoty přežívání ve skupině s Tac, Aza a steroidy signifikantně příznivější (93 % versus 71 % po jednom roce; 71 % versus 51 % po třech letech). S ohledem na omezený rozsah sledování se skupina s Tac, MMF a steroidy ještě nemohla hodnotit z hlediska výskytu BOS a přežití. Významnost těchto zajímavých zjištění je však oslabena malým počtem pacientů a retrospektivní povahou studie [75].

Z těchto studií nelze odvodit žádné spolehlivé závěry pokud jde o odpovídající přínos CsA a Tac v prevenci akutní a chronické rejekce po transplantaci plic. V současné době probíhá mezinárodní prospektivní randomizovaná studie zaměřená na srovnání CsA s Tac v kombinaci s MMF (2-4 g/den) a steroidy bez indukční terapie. Až dosud bylo do studie vybráno více než 200 pacientů.

Inhibitory buněčného cyklu

Azathioprin (Aza)

Aza inhibuje syntézu kyseliny deoxyribonukleové a ribonukleové, interferuje s prekursory syntézy purinu a znovu potlačuje syntézu purinu. Ovlivňuje proliferaci T- a B-lymfocytů, avšak nepůsobí na tvorbu cytokinů. Má protizánětlivé účinky, pravděpodobně díky svému vlivu na proliferující buňky.

Mykofenolát mofetil (MMF)

Od dob, kdy byl MMF uveden na trh a testoval u transplantací ledvin a srdce, vzrostlo jeho uplatnění v indikacích, kde dříve převažoval Aza. V roce 1999 užívalo MMF rok po transplantaci plic 20 % a 4 roky po transplantaci 25 % pacientů [60]. Odpovídající hodnoty v roce 2002 byly kolem 40 % po jednom roce a kolem 35 % po 5 letech [2].

MMF je prekursorové léčivo [pro-drug] (řadí se do skupiny přípravků, jejichž farmakologický účinek pramení z konverze působením metabolických procesů v těle, tzv. biotransformace; pozn. překl.), chemicky se jedná o morfolinoethylester kyseliny mykofenolové (MPA), což je účinná látka. MPA byla poprvé izolována z kultur plísně *Penicillium glaucum*. MPA je nekompetitivním reverzibilním inhibitorem inosin

monofosfát dehydrogenázy, enzymu rozhodujícího o míře de novo cyklu syntézy purinů. MPA potlačuje proliferaci T-a B-buněk silněji než proliferaci ostatních rychle se dělících buněk, jako jsou neutrofilů a erytrocytů, které místo toho mohou využít záchranného cyklu syntézy purinů [44].

MMF je vysoce rozpustný v prostředí nízkého pH horní části trávicího traktu a rychle se také vstřebává. Hlavním místem hydrolyzy MMF na MPA a inaktivní metabolit jsou játra. Inaktivní metabolit se vylučuje žlučí; jeho část se působením střevních enzymů rekonvertuje na MPA a podstupuje enterohepatickou recirkulaci. Díky této recirkulaci dosahuje MPA 6-12 hodin od podání sekundárních vrcholů koncentrace v plazmě.

MPA koncentrace jsou u příjemců štěpů užívajících MMF v kombinaci s CsA nižší než u pacientů, jimž se podává MMF v kombinaci s Tac. Byla vyslovena hypotéza, že CsA zeslabuje enterohepatickou cirkulaci MPA a jeho glukuronidového metabolitu [76]. Standardní dávka MMF v kombinaci s CsA je tedy 3 g/den, zatímco v kombinaci s Tac obnáší 2 g/den.

Farmakokinetické parametry MPA vykazují velké interindividuální a intraindividuální odchylky [61]. Stejně jako v případě CsA i zde přibývá důkazů, že systémová expozice MPA, měřená pomocí AUC, koreluje s klinickými příhodami [77,61]. Značná intraindividuální variabilita AUC a maximálních koncentrací v krvi byla také prokázána ve farmakokinetické podstudii mezinárodní klinické studie porovnání Aza s MMF po transplantaci plic (viz níže).

Azathioprin versus mykofenolát mofetil.

Použití MMF vedlo k poklesu výskytu případů akutní rejekce u příjemců ledvinných a srdečních štěpů. V rámci společné analýzy účinnosti týkající se tří rozsáhlých prospektivních, randomizovaných, dvojitě slepých studií, se u pacientů s ledvinnými štěpy porovnával Aza se dvěma různými dávkami MMF (2 a 3 g/den). Výskyt epizod akutní rejekce v případě Aza dosahoval po jednom roce 41 %, u MMF v dávce 2g/den 20 % a v dávce 3g/den 17 %. Odpovídající hodnoty přežití byly 88, 90 a 89 % [4]. V prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené studii, zahrnující 578 příjemců srdečních štěpů a zaměřené na porovnání Aza (1.5 – 3 mg/kg/den) s MMF (3g/den) v kombinaci s CsA a steroidy, se prokázal signifikantní pokles výskytu epizod akutní rejekce (74 % v případě Aza versus 66 % v případě MMF) a signifikantně příznivější hodnoty přežití (89 % v případě Aza versus 94% v případě MMF) po jednom roce ve skupině s MMF [78].

Role MMF u pacientů po transplantaci plic se zkoumala v několika studiích. PALMER a kol. [79] provedli prospektivní, randomizovanou, multicentrickou studii s účastí postupně nabíhajících pacientů s plicními štěpy. Pacientům se podával CsA, steroidy a dále buď Aza (2 mg/kg/den) nebo MMF (2 g/den). Výskyt biopticky prokázaných případů akutní rejekce po 6 měsících (\geq stupeň A2) dosahoval ve skupině s Aza 58 % a ve skupině s MMF 63 %. Výskyt případů CMV infekce se po šesti měsících signifikantně nelišil a hodnoty přežití byly identické. Autoři vyvozují, že podíl případů akutní rejekce a celkové přežívání po 6 měsících byly u pacientů léčených Aza nebo MMF podobné [79]. Naproti tomu výsledky tří malých nerandomizovaných studií svědčily o snížení incidence biopticky prokázaných epizod akutní rejekce u MMF, a/nebo o sníženém výskytu BOS, a/nebo o opožděném vzniku BOS. O'HAIR a kol. [80] vyhodnotili MMF podávaný 13 příjemcům plicních štěpů jako prvořadé imunosupresivum, a byli svědky poklesu výskytu akutní rejekce v průběhu prvních 3 měsíců v porovnání s kontrolní skupinou, které se podával Aza. ROSS a kol. [81] provedli ve dvou klinických centrech nerandomizovanou zahrnující 22 pacientů, jimž se aplikovala ATG indukce, CsA, steroidy a buď Aza (1-2 mg/kg/den) nebo MMF (2 g/den). Touto studií se prokázal snížený výskyt akutní rejekce v MMF skupině a nesignifikantní snížená prevalence BOS po 12 měsících v MMF skupině, bez signifikantních rozdílů v incidenci infekcí [81]. ZUCKERMANN a kol. [82] léčili 38 postupně za sebou jdoucích pacientů ATG indukční terapií a aplikací CsA, steroidů a MMF (2g/den) a porovnávali tuto skupinu s kontrolní skupinou, kde byl místo MMF podáván Aza (1.5 – 2 mg/kg/den). Data získaná po šesti měsících sledování rovněž doložila signifikantní pokles výskytu akutní rejekce v MMF skupině, bez jakýchkoli rozdílů v incidenci infekcí [82]. Výsledky malých studií s využitím kontrolních skupin svědčí o tom, že MMF může být v prevenci akutní rejekce u pacientů po transplantaci plic účinnější než Aza, zatímco pouze prospektivní randomizovaná studie hodnocení Aza v porovnání s MMF nenaznačuje žádný takový přínos.

V nedávné mezinárodní prospektivní randomizované klinické studii se porovnávala kombinace CsA, steroidů a Aza (2 mg/kg/den) nebo MMF (3 g/den po dobu tří měsíců a potom 2 g/den) u příjemců plicních štěpů. Indukční terapie byla ponechána na vůli klinických pracovníků. Analýza této studie zahrnující 315 pacientů, provedená po třech letech ukazuje, že incidence akutní rejekce, odklad akutní rejekce a incidence BOS a infekcí byly v obou skupinách podobné. Koeficient přežívání po

třech letech byl v Aza skupině 69 % a v MMF skupině 75 %, přičemž rozdíl nebyl statisticky významný [3].

V současné době tedy nejsou k dispozici žádná solidní data, jež by dokládala převahu MMF nad Aza pokud jde o přijetí plicního štěpu, a zdá se tedy, že neexistuje žádná jiná cesta, jak z MMF učinit inhibitor buněčného cyklu první volby, než přes jeho specifický mechanismus účinku.

Steroidy.

Klinické programy transplantace plic se většinou opírají o imunosupresi dosahovanou trojkombinací látek zahrnujících steroidy. Použití steroidů v časně pooperační fázi je kontroverzní. Většinou je přistupováno na aplikaci střední dávky steroidů: methylprednisolon 1-0.5 mg/kg/den i.v. po několik dnů ještě před zahájením perorálního podávání prednisonu v dávce 0.5 mg/kg/den. Upustí-li se po několik prvních dnů od steroidů, na bronchiální hojení to nebude mít ani příznivý, ani nežádoucí účinek. Dávky steroidů se postupně snižují, aby se minimalizovaly komplikace provázející dlouhodobou medikací [27, 83]. V současnosti nejsou k dispozici žádné jednoznačné zprávy, jež by pojednávaly o strategiích sledujících vyhnutí se steroidům, nebo celkově o imunosupresních režimech po TP, v nichž steroidy nejsou vůbec zastoupeny.

V současné době je udržovací terapie po transplantaci plic prostřednictvím trojkombinace stále normou. Přínosy, kterých se prostřednictvím původních terapeutických strategií a monitorování terapeutických hladin dosáhlo, pokud jde o prevenci akutní rejekce a toxicity po transplantaci ledvin a jater, se doufejme promítnou i do imunosupresivní terapie u pacientů po transplantaci plic.

Zatím stále není zcela jasné, zda primární udržovací terapie pomocí Tac povede k lepší prevenci akutní a chronické rejekce než CsA, a zda by se měl Tac přednostně kombinovat s Aza nebo s MMF. Jistě se vyplatí zkoumat, zda původní terapeutické strategie monitorování terapeutických hladin, jak byly vyvinuty v případě CsA, nejsou rovněž použitelné na Tac.

MMF podle všeho v dosahovaných přínosech nepředčí Aza, alespoň v dávkování 2 g/den v kombinaci s CsA a monitorovaný podle C0.

Taktiku vyhýbání se steroidům jistě nelze prosazovat u každého z pacientů po transplantaci plic.

Léčba akutní rejekce

Nekomplikovaná akutní rejekce

Akutní rejekce se léčí nitrožilními pulzy steroidů, třemi až pěti dávkami 1 g nebo 500 mg methylprednisolonu/den, po nichž obvykle následuje zvýšení perorální dávky prednisonu na 1 nebo 0.5 mg/kg/den, s následným postupným snižováním dávek v průběhu dvou až tří týdnů [84].

Pokračující nebo recidivující akutní rejekce

Přechod z cyklosporinu A na tacrolimus.

Tac se s úspěchem používá v terapii pokračující/recidivující akutní a rovněž chronické rejekce po transplantaci ledvin [85], jater [86] a srdce [87].

Několik malých studií hodnotilo vliv přechodu z CsA na Tac na pokračující/recidivující rejekci po transplantaci plic. GRIFFITH a kol. [88] referují o 13 pacientech: recidivující akutní rejekce se u osmi pacientů odvrátila a u dvou pacientů se stav zlepšil. HORNING a kol. [89] sledovali 14 pacientů. Přechod z CsA na Tac se projevil výrazným omezením počtu epizod rejekce na jednoho pacienta a snížením histologického stupně rejekce. ONSAGER a kol. [90] pozorovali po přechodu na Tac u osmi pacientů zvrát biopticky prokázané akutní rejekce a u třech dalších pacientů stabilizaci FEV1; zjistili však, že čtyři pacienti na záchrannou terapii nereagovali. VITULO a kol. [91] sledovali 20 pacientů s plicními štěpy; konverze měla za následek sníženou incidenci a menší závažnost dalších epizod akutní rejekce, úsporu steroidů a stabilizaci nebo zlepšení plicních funkcí.

Z mezinárodní retrospektivní studie zahrnující data 110 pacientů s pokračující/recidivující akutní rejekcí vyplynulo, že přechod z CsA na Tac vede k výraznému omezení počtu epizod rejekce, bez ohledu na to, zda je akutní rejekce diagnostikována histologicky anebo klinicky, a rovněž ke snížení počtu pulzních aplikací steroidů. U 94 % pacientů se počet epizod rejekce skutečně snížil a pouze u

22 % pacientů byla po přechodu na Tac zjištěna histologicky doložená akutní rejekce.

V současnosti nejsou k dispozici údaje o incidenci BOS po přechodu na Tac v souvislosti s recidivující akutní rejekcí. Přechod z imunosuprese na bázi CsA na terapii založenou na Tac se stal prvním krokem v léčbě refrakterní akutní rejekce[92].

Polyklonální nebo monoklonální antilymfocytární protilátky.

Ještě před příchodem Tac se refrakterní akutní rejekce obvykle léčila pomocí ATG nebo OKT3, přičemž v některých případech se dosáhlo dobrých klinických výsledků [93]. V odezvě na řadu studií prokazujících účinnost Tac při léčbě refrakterní akutní rejekce a prezentujících zkušenosti u příjemců srdečních štěpů, z nichž vyplynulo, že Tac je účinnější a bezpečnější látka než OKT3 [94], se dnes tyto přípravky pokládají za druhou volbu v terapii refrakterní akutní rejekce.

Další formy léčby.

Zbývající terapeutické modalitty u refrakterní akutní rejekce zahrnují metotrexát (MTX) [95], CsA v aerosolu [96], inhalační steroidy [97], celkové ozáření lymfoidní tkáně [98] nebo fotoferézu [99]. Data vztahující se k těmto léčebným modalitám však pocházejí hlavně z malých studií provedených v jediném klinickém centru; dopady těchto modalit se nestaly předmětem rozsáhlého průzkumu nebo multicentrických klinických studií. Léčebnou modalitou, která si zasluhuje zvláštní zmínku, je infuze vysokých dávek nitrožilních imunoglobulinů (ivIG). Byla zjištěna účinnost ivIG potřebná ke zvrácení akutní humorální rejekce u příjemců ledvinných a srdečních alogenních štěpů [100]. ivIG se v souvislosti s léčbou refrakterní akutní rejekce po transplantaci plic formálně nesledovaly, příležitostně se však pozorovaly příznivé výsledky a navíc je tato terapie v porovnání s ostatními léčebnými alternativami do značné míry netoxická.

Prvořadou terapií epizody akutní rejekce jsou nitrožilní pulzy vysokých dávek steroidů. Prvořadou terapií pokračující nebo recidivující akutní rejekce je přechod z CsA na Tac. Druhou volbou u refrakterní akutní rejekce je léčba pomocí ATG nebo OKT3. V případě selhání stojí za pokus vysoké dávky ivIG.

8.2 Léčba chronické rejekce

Léčba zjištěné chronické rejekce je obtížná a zrádná. Současné strategie postupu zahrnují:

- 1) změnu kombinace imunosupresiv
- 2) přidání inhalačních imunosupresiv
- 3) zvýšení suprese imunitního systému; a/nebo
- 4) nasazení jiné imunomodulační terapie.

I když každý z těchto přístupů se těší určité podpoře, publikovaná sdělení jsou většinou omezena malým počtem léčených pacientů, retrospektivním designem studie, krátkostí sledování po léčbě a/nebo chyběním kontrolní skupiny.

Modifikace udržovací imunosuprese

Přechod z cyklosporinu A na tacrolimus.

V několika malých studiích se u pacientů se zjištěným BOS hodnotil dopad přechodu z Tac na CsA [101-104]. V každé z těchto studií měla konverze z CsA na Tac za následek signifikantní snížení poklesu FEV1 v každé BOS skupině, se stabilizací hodnot FEV1. Nedávná retrospektivní studie operující s daty shromážděnými ze 13 programů transplantace plic naznačila, že po konverzi na Tac dochází ke statisticky významnému snížení FEV1. Jakkoli jsou tyto výsledky povzbudivé, limituje je okolnost, že míra ztráty plicních funkcí je u řady obstrukčních onemocnění plic nelineární, přičemž míra klesání FEV1 se snižuje se zhoršující se obstrukcí v dýchacích cestách. Existuje tedy možnost, že ke stejným výsledkům se mohlo dospět i bez změny medikace. Je zajímavé, že data zjištěná u pacientů s méně než 19% poklesem FEV1 oproti výchozímu (základnímu) stavu (skupina pacientů ve fázi před vznikem BOS) vykazovala po změně léků tendenci ke vzestupu hodnot FEV1. Z tohoto pozorování vyplývá, že BOS by mohl být u některých pacientů zčásti reverzibilní, pokud by k terapeutickému zásahu došlo v počátcích onemocnění [105]. Identifikaci těchto pacientů může usnadnit aktualizovaná klasifikace BOS, která dnes zahrnuje časně stadium definované 10-19% poklesem FEV1 a/nebo více než 25% snížením rychlosti proudění vzduchu uprostřed výdechu MEF50.

Nahrazení mykofenolát mofetilu azathioprinem.

Některá centra nahradila u pacientů s BOS MMF azathioprinem a následně referovala o stabilizaci plicních funkcí u těchto pacientů [106, 107]. Tyto zprávy se však týkaly celkem 14 nemocných a neobsahovaly aktuální údaje o jejich sledování. V současnosti není tento přístup doložen přesvědčivým důkazem.

Přidání inhalačních imunosupresiv

Cyklosporin A v podobě aerosolu.

Je možné, že v současnosti dostupná udržovací imunosupresiva by zabránila chronické rejekci u více příjemců, pokud by se mohla podávat ve vyšších dávkách. Tato okolnost byla u zrodu konceptu nasměrování těchto léčiv přímo do dolní části dýchacího ústrojí tak, že se mohou inhalovat v podobě aerosolu, čímž se zvýší přísun léčiva při současném omezení systémové expozice. V tomto ohledu referovali IACONO a kol [108] o stabilizaci plicních funkcí u sedmi z devíti pacientů s chronickou rejekci po léčbě inhalačním CsA. Tato léková forma CsA však byla pro ostatní zkoušející neustále nedostupná, a tak v současnosti nejsou k dispozici žádná další data.

Inhalační steroidy.

S ohledem na výraznou komponentu zánětu dýchacích cest u BOS existuje možnost, že inhalační steroidy budou přínosné. V současnosti však chybějí odpovídající data a posouzení tohoto přístupu si proto nezbytně vyžádá rozsáhlé studie.

Zvýšení imunosuprese

Methylprednisolon ve vysokých dávkách a antilymfocytární protilátky.

Vysoké dávky methylprednisolonu se často nasadí ihned, jakmile je diagnóza BOS zřejmá. Tento přístup je bohužel zcela empirický a jeho přínosy (nebo naopak absence takových přínosů) se dosud vůbec nesledovaly. V době před uvedením původních imunosupresiv, například Tac na trh, se ke stabilizaci plicních funkcí u pacientů s BOS často používalo přípravků ATG nebo OKT3. Ze tří retrospektivních studií vyplývá, že ATG může zpomalit nebo zastavit pokles plicních funkcí u pacientů

s BOS na dobu v rozsahu od 3 do 12 měsíců. [109-111]. O signifikantním zlepšení nebo dlouhodobé stabilizaci plicních funkcí se však nereferovalo a rovněž se neprováděly prospektivní randomizované klinické studie hodnocení ATG jako terapie BOS. Proto by se tyto látky v případě BOS pravděpodobně neměly pokládat za terapii první volby. Navíc mohou potenciálně vyvolat infekční komplikace, které zase mohou zavinit další zhoršování plicních funkcí.

Metotrexát a cyklofosfamid.

MTX se používal k léčbě pacientů s BOS. Důkazy jsou omezeny na jednu retrospektivní studii 10 pacientů s progresivním BOS, kteří se léčili konvenčně v kombinaci s MTX. Vyhodnoceno bylo osm pacientů: u dvou došlo ke zlepšení, pět se stabilizovalo a byly dále po šest měsíců sledovány, a jeden pacient přes prováděnou terapii odmítl další účast [112].

Cyklofosfamid (Cyc) se rovněž nasadil u sedmi pacientů k zastavení chronické rejekce. U šesti ze sedmi pacientů se FEV1 stabilizovalo nebo zvýšilo [113].

Z těchto malých retrospektivních studií nelze odvodit žádné seriózní závěry o MTX a Cyc. Tyto léky představují potenciálně vysokou míru toxicity u pacientů s plicními štěpy a BOS, jejichž imunitní systém je již ve vysokém stupni potlačen.

Jiné formy imunomodulační léčby

Totální ozáření lymfoidní tkáně.

Totálního ozáření lymfoidní tkáně (TLI) cestou plášťového, paraaortálního ozáření pole ve tvaru obráceného Y, aplikovaného ve frakcích při celkové dávce 8 Gy, bylo použito k indukci tolerance specifické pro dárce ještě před transplantací, a k léčení refrakterní akutní rejekce srdce, srdce a plic nebo plic [98]. U pacientů s transplantovaným srdcem se ukázalo, že přechod na Tac nebo TLI jsou v případě refrakterní akutní rejekce stejně účinné strategie, a že MTX nebo TLI jsou z hlediska svého účinku rovnocenné [115].

DIAMOND a kol. [116] hodnotili význam TLI u 11 pacientů s BOS. U čtyř pacientů v podsouboru byla konstatována stabilizace plicních funkcí, přičemž průměrná doba sledování představovala 11 měsíců. Je třeba zdůraznit, že k pozitivní odpovědi na TLI došlo hlavně u pacientů s dlouhým časovým intervalem mezi transplantací a nástupem BOS, u nemocných se zachovaným FEV1 při zahájení TLI a u pacientů

bez předchozí plicní infekce. Habib a ost. [117] retrospektivně porovnávali přechod na Tac a TLI v léčbě 2. nebo 3. stadia syndromu obliterující bronchiolitidy u 26 příjemců plicních štěpů. V této sérii byla účinnost obou procedur stejná, přechod na Tac však byl zatížen menším nebezpečím infekce a nižší úmrtností. Z výsledků lze odvodit, že Tac by se měl nasadit ještě před TLI, přinejmenším u pacientů s normálními funkcemi ledvin [117].

Fotoferéza.

Fotoferéza zahrnuje kombinaci leukoferézy a podávání fotosenzitivního přípravku 8-methoxypsoralenu, s následnou extrakorporální expozicí UVA záření s dlouhou vlnovou délkou Tato terapie byla původně určena pacientům s erythrodermickým kožním lymfomem z T-buněk; vlastním mechanismem účinku je podle všeho modulace imunity zprostředkované T-buňkami.

SLOVIS a kol. [118] referuje o třech pacientech s progresivním BOS po jednoduché TP, vzniklým přesto, že se aplikovaly steroidní pulzy a/nebo nasadila ATG terapie, jejichž stav se díky fotoferéze stabilizoval. SALERNO a kol. [119] sledovali osm pacientů s progresivním BOS- fotoferéza přispěla ke stabilizaci pěti z nich. VILLANUEVA a kol. [120] retrospektivně shrnuli své zkušenosti se 14 pacienty s diagnostikovaným BOS, kteří tuto proceduru podstoupili. U pěti z osmi pacientů s časným BOS (stadium 0-p nebo 1) se dosáhlo stabilizace [120].

Je třeba zdůraznit, že fotoferéza podle všeho není provázena žádnými nápadnějšími toxickými vedlejšími účinky.

Léčba chronické rejekce je i nadále jedním z nejobtížnějších úkolů, před něž jsou lékaři pečující o příjemce plicních štěpů postaveni.

Pacienti s diagnostikovaným BOS, kteří podstupují imunosupresní režim na bázi CsA, by pravděpodobně měli přejít na Tac, přinejmenším na dobu 3-6 měsíců. Naproti tomu neexistují v této souvislosti žádné údaje, jež by svědčily pro přechod z Aza na MMF. Pulzů vysokých dávek steroidů a ATG se stále ještě často využívá ke stabilizaci pacientů neodpovídajících na přechod z CsA na Tac, který je někdy účinný. Data, která jsou k dispozici, nevyznívají ve prospěch přidání MTX nebo Cyc k udržovacímu imunosupresnímu režimu. TLI a fotoferéza, obzvláště tehdy, přistoupí-li se k ní co nejdříve, podle všeho stabilizují některé pacienty s časným BOS. Tyto procedury však v praxi nejsou snadno zvládnutelné a nejčastěji se jich používá jako

třetího kroku, když přechod na Tac a/nebo na vysoké dávky steroidů/ATG terapii selhal.

V současné době se velice citelně postrádají prospektivní randomizované kontrolované klinické studie, jež by se zabývaly dopady těchto různých terapeutických přístupů na BOS.

Sirolimus a everolimus

Sirolimus (rapamycin) je hydrobní makrolidové antibiotikum, produkované aktinomycetou *Streptomyces hygroscopicus*, svou strukturou výrazně podobné Tac. Everolimus (derivát rapamycinu) je makrolid syntetizovaný tak, aby v porovnání se sirolimem vykazoval větší biologickou dostupnost. Na rozdíl od inhibitorů kalcineurinu, které inhibují transkripční aktivaci specifických genů časných T-buněk a blokují tím tvorbu růstových faktorů T-buněk, vyvíjejí sirolimus a everolimus své imunosupresní účinky tak, že blokují růstovým faktorem usměrňovanou proliferaci jak hematopoetických, tak nehematopoetických buněk, jako jsou například buňky hladkého svalstva cév a bronchů [44].

Předběžné výsledky získané v experimentech na zvířatech vyznívají specificky ve prospěch hodnocení těchto látek u příjemců plicních štěpů – everolimus totiž brání akutní rejekci alogenního štěpu v modelech na krysách [121] a zabraňuje rovněž destrukci epitelu a obliteraci lumina v modelu prasečího heterotopického bronchiálního alogenního štěpu [122].

Bezpečnost a snášenlivost everolimu u příjemců štěpů plic se hodnotila v Etapě I multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, dvouetapové, dvousekvenční zkřížené studie. Dvaceti stabilizovaným pacientům s plicními štěpy (12 nemocných bez cystické fibrózy, 8 nemocných s cystickou fibrózou – CF) aplikovány jednotlivé dávky everolimusu (0.035 nebo 0.1 mg/kg/den) v kombinaci s CsA, Aza a steroidy. Everolimus se v obou dávkováních dobře snášel. Nejčastějším vedlejším účinkem byly bolesti hlavy a mírný pokles počtu leukocytů a krevních destiček, závislý na dávce. U pacientů s CF pozorovány signifikantně nižší vrcholové koncentrace než u nemocných bez tohoto postižení, celková expozice však byla v obou skupinách pacientů podobná. Souběžným podáváním jednotlivých dávek everolimu se neovlivnila ustálená úroveň koncentrací CsA (steady state), což je významné zjištění

již s ohledem na skutečnost, že se obě tyto látky mají podávat souběžně jako součást imunosupresivního režimu [123]. Je to v protikladu se sirolimem, který se musí podávat se čtyřhodinovým odstupem od aplikace CsA, protože jinak by hrozila signifikantní farmakokinetická interakce [124]. V současnosti probíhá Etapa III (rozšířené klinické studie), kdy se hodnotí dlouhodobá bezpečnost a účinnost everolimusu u pacientů s plicními štěpy, včetně nemocných s BOS.

FTY720

FTY720 je syntetický analog houbového metabolitu myriocinu, který in vitro a in vivo vykazuje silnou imunosupresivní aktivitu. Jeho mechanismus účinku není zcela zmapován. Navozuje signifikantní pokles počtu cirkulujících lymfocytů cestou modulace adhezních receptorů a ligandů buněčného povrchu [125]. In vivo vykazuje FTY720 výrazné účinky, synergické s CsA a/nebo s rapamycinem, a může tedy zlepšit terapeutické pásmo léčiv zacílených na syntézu cytokinu nebo na přenos signálu.

V modelu myších dýchacích cest se kombinovaným podáváním FTY720 a cytotoxického antigenu T-lymfocytů – 4-imunoglobulinu G docílilo zachování respiračního epitelu a zabránilo se rozvoji obliterujícího onemocnění dýchacích cest [126]. Tato látka budí potenciálně zájem i ve vztahu k transplantacím plic u člověka.

Další vyhlídky a perspektivy

Transplantace plic prošly od objevu CsA počátkem osmdesátých let minulého století dlouhým vývojem. Během této doby byla objevena nová imunosupresiva a s každým z nich rostla i naděje, že jeho zásluhou se může dosáhnout výrazného posunu vpřed v přežívání pacientů s plicními štěpy. Tato nová léčiva rozšířila spektrum látek původního imunosupresivního režimu kombinujícího CsA, Aza a steroidy nebo je v některých případech nahradila. Jejich použitím se však nedosáhlo výrazného zlepšení koeficientu přežívání – pouze se zmírnily toxické vedlejší účinky a naskytla se možnost přizpůsobit imunosupresivní režim průvodním onemocněním pacienta.

V posledních letech bylo vyvinuto obrovské úsilí směřující k uskutečnění rozsáhlých multicentrických, randomizovaných a kontrolovaných klinických studií. Je nesmírně důležité, že takové klinické studie se i nadále zajišťují, a že se vědci nevracejí k malým studiím prováděným v jediném klinickém centru, které většinou nedávají seriózní odpověď na úvodní otázku.

Dnes převládá názor, že k podstatnému zlepšení dlouhodobého přežívání po transplantaci plic se pravděpodobně nedospěje zásluhou kteréhokoli z těchto nově objevených imunosupresiv nebo jejich různých kombinací. Tohoto cíle bude dosaženo pravděpodobně v případě, že 1) pro účely klinické transplantace solidních orgánů budou k dispozici protokoly pro indukci tolerance; a/nebo 2) že se imunosuprese do určité míry přizpůsobí rizikovým faktorům příjemce ve vztahu k rejekci; a/nebo 3) že se natolik pokročí v chápání patogeneze BOS, aby bylo možné uvažovat o specificky cílených imunologických a/nebo farmakologických zásazích k zastavení tohoto procesu.

8.3 Závěr

Imunosupresivní strategie po transplantaci plic se týkají indukční terapie, udržovací imunosuprese a léčby akutní a chronické rejekce.

V posledních letech byly se ve stejných počtech provedeny transplantace plic jak bez indukční terapie anebo s touto terapií-podáváním antilymfocytárních protilátek, monoklonální anti-CD3 protilátky nebo monoklonálních protilátek vůči interleukinu-2 receptoru. Zbývá ještě zjistit, zda je indukční terapie po transplantaci plic přínosná nebo naopak škodlivá pro dlouhodobé přežití štěpu a pacienta.

Pacientům po transplantaci plic je převážně indikován udržovací režim s trojkombinací léčiv, zahrnující kalcineurinový inhibitor, inhibitor buněčného cyklu a steroidy. Ekvivalentnímu počtu pacientů je podáván cyklosporin A (CsA) a tacrolimus (Tac). Rovněž je patrna tendence aplikovat místo azathioprinu (Aza) mykofenolát mofetil (MMF). Vysazení steroidů dokonce i po pěti letech od transplantace není běžné. Až dosud se nepodařilo přiznat přednost Tac před CsA. V současné době probíhá mezinárodní, prospektivní, randomizovaná a kontrolovaná klinická studie porovnání CsA a Tac v kombinaci s MMF a steroidy. Na rozdíl od klinických studií

zahrnujících příjemce ledvinných a srdečních štěpů, podle současné mezinárodní, prospektivní, randomizované a kontrolované klinické studie nevedlo podávání Aza nahrazujícího MMF v kombinaci s CsA a steroidy ke zlepšení přežívání štěpu nebo pacienta. Není vyloučeno, že dávka MMF nebyla v této studii optimální.

Prvořadou léčbou nekomplikované akutní rejekce jsou pulzy vysokých dávek nitrožilních steroidů. Přechod z CsA na Tac se stal prvním krokem na cestě k terapii refrakterní akutní rejekce, po němž následují vysoké dávky steroidů nebo antilymfocytárních látek, totální ozáření lymfoidní tkáně nebo fotoferéza.

Léčba chronické rejekce má i nadále zrádná úskalí a tvoří ji různé strategie, jako je modifikace udržovacího režimu, zvýšení čisté imunosuprese, přidání inhalačních imunosupresiv a/nebo jiné podoby imunomodulační terapie, jako je totální ozáření lymfoidní tkáně a fotoferéza.

9. Komplikace

9.1. Časná dysfunkce štěpu

Časná dysfunkce štěpu není neobvyklá během prvních posttransplantačních dnů. Klinický obraz je charakterizován špatnou plicní funkcí, omezenou oxygenací a plicními infiltráty na rtg. Závažnost stavu může oscilovat od lehkého poškození až po ARDS. Dochází ke zvýšené vaskulární permeabilitě, která je způsobena prezervací a ischemicko-reperfučním poškozením. Stejný klinický obraz může způsobit obstrukce plicních cév, kterou je možno vyloučit transoesofageální echokardiografií. Dále je třeba vyloučit hyperakutní rejekci, která je však při negativním nálezu cytotoxických protilátek před operací do 5. pooperačního dne nepravděpodobná, a CMV pneumonii, kterou se vyskytuje jen velmi vyjíměčně v prvních dvou týdnech. Pokud je však diagnóza nejistá, je třeba provést transbronchiální biopsii a bronchoalveolární laváž.

Léčba je stejná jako při jiném plicním poškození, používá se rovněž inhalace NO a extrakorporální membránová oxygenace. Časná dysfunkce štěpu může být fatální v 16% případů a patří mezi nejčastější příčiny úmrtí v prvních 3 měsících.

9.2. Komplikace v dýchacích cestách

Dehiscence bronchiální anastomozy představovala nejzávažnější chirurgický problém a spolu se stenozou a bronchomalacií je stále obávanou komplikací. Tyto komplikace se vyskytují v 10-20% případů, ale s nimi spojená mortalita je velmi nízká. Podstatnými vlivy na hojení bronchiální spojky jsou technika šití anastomozy, peroperační aplikace kortikosteroidů, prezervace plic, doba studené ischemie, rejekce a infekce. Komplikace se mohou projevit kašlem, dyspnoí, dušením, spirometrické známky obstrukce. Klíčovou diagnostickou metodou je bronchoskopie, rovněž CT vyšetření může pomoci stanovit správnou diagnózu. Léčba závisí na lokalizaci, délce a rozsahu stenozy, přítomnosti granulační tkáně nebo bronchomalacie. Často je nutno implantovat stent, stenozu možno dilatovat, granulační tkáň odstranit laserem. Reoperace ve většině případů není doporučena, jsou popsány pozdní sleeve resekce stenotického úseku bronchu.

9.3. Rejekce

viz kapitola 8

Rejekce je specifická imunitní odpověď na přítomnost štěpu, která je normálním projevem obranné reakce hostitele na přítomnost cizích antigenů.

Jedná se o nejvýznamnější komplikaci omezující střední a dlouhodobé přežití. Incidence akutní rejekce je při užití nejmodernějších imunosupresivních režimů stále vysoká a jelikož je jen vyjimečně fatální, je považována jako základní rizikový faktor pro rozvoj rejekce chronické. Chronická rejekce nebo obliterující bronchiolitida se vyskytují ve většině souborech v 35-50% a ovlivňuje tak špatnou dlouhodobou prognózu.

Obecně se rozlišuje hyperakutní, akutní a chronická rejekce.

Hyperakutní rejekce je způsobena přítomností cytotoxických protilátek, které se rychle vážou na cévní endotel dárcovského orgánu, aktivují komplement a způsobují cévní trombózu. Pokud jsou tyto protilátky přítomny, jsou důsledkem dřívějšímu vystavení organismu alloantigenům při podání transfúze, v těhotenství nebo předchozích transplantacích. Hyperakutní rejekce je nyní téměř eliminována předoperačním screeningem na tyto protilátky při vyšetření séra příjemce proti

standardnímu buněčnému panelu (panel reactive antibodies, PRA), ale zůstává zásadní překážkou pro xenotransplantace.

Akutní rejekce je řízena helper T lymfocyty, které rozpoznají dárcovský MHC (major histocompatibility complex) a dochází k sekreci cytokinů , které stimulují proliferaci cytotoxických T lymfocytů , které způsobí poškození štěpu. Histologicky je akutní rejekce charakterizována perivaskulárními mononukleárními infiltráty s nebo bez doprovodné lymfocytární bronchitidy nebo bronchiolitidy a její závažnost je stupňována rozsahem perivaskulárního zánětu.

Akutní rejekce se může objevit kdykoli po transplantaci, nejčastěji se však vyskytuje v prvním roce. Rejekce nízkého stupně může proběhnout asymptomaticky, příznaky jsou nespecifické a zahrnují kašel, dušnost, subfebrilie, poslechový nález, plicní infiltrát, pleurální výpotek a zhoršenou oxygenaci a funkci plic. Během prvních týdnů je vysoká senzitivita rtg vyšetření a postupně tato senzitivita klesá. V časně pooperační době je možno stanovit diagnózu pouze klinickým a rtg vyšetřením při vyloučení ostatních možných komplikací. Při nejasnostech je indikována transbronchiální biopsie a histologické vyšetření plicní tkáně. V pozdním pooperačním období je hlavním symptomem zhoršení funkčních parametrů, průkazná je opět TBB, která je vyhodnocena podle ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) ve stupních A0-A4, kdy A4 charakterizuje nejtěžší stupeň rejekce. Výtěžnost je závislá na kvalitě a množství odebraného materiálu a zkušenostech patologa. Senzitivita TBB je 61-94% a specifita od 90 do 100%.

Standardní léčbou akutní rejekce je aplikace vysokých dávek kortikosteroidů. Tři dny pacient dostává methylprednisolon v dávce 15mg/kg/den a dále 1mg/kg/den s poklesem během 2-3 týdnů na udržovací dávku. Ve většině případů časná akutní rejekce je tento postup účinný, ale při pozdějších atakách se již nemusí dostavit adekvátní odpověď a tyto ataky jsou tak předchůdcem obliterující bronchiolitidy. K potvrzení efektu léčby je indikována TBB. Rekurentní a refrakterní rejekce není velmi častá, ale při jejím výskytu musí být léčba agresivní pro riziko následného rozvoje obliterující bronchiolitidy. Následná strategie zahrnuje léčbu OKT3 nebo antithymocytárním globulinem, změnu cyklosporinu na tacrolimus, inhalace cyklosporinu a extrakorporální fotochemoterapie (fotoferesa).

Pro chronickou rejekci je histologicky definována jako obliterující bronchiolitida a klinicky projevy obstrukce dýchacích cest. Histologický průkaz pro stanovení této klinické diagnózy, která se nazývá bronchiolitis obliterans syndrom (BOS), není

nutná, ale je třeba vyloučit jiné příčiny obstrukce dýchacích cest. K rozvoji BOS může dojít již 3 měsíce po transplantaci, ale nejčastěji je diagnostikována mezi 16.-20. měsícem. Začátek může být akutní a může imitovat respirační infekci nebo se může projevit progresivním poklesem plicních funkcí. Diagnóza je stanovena bronchoskopicky a spirometricky. Jelikož histologický obraz není rozhodující, je pomocí TBB třeba vyloučit jiné příčiny poklesu plicních funkcí jako akutní rejekce, infekce či komplikace v dýchacích cestách. Spirometrická kritéria pro diagnostiku a staging BOS byla standardizována. Jednotlivé stupně pokročilosti jsou založena na hodnocení aktuální FEV1 ve vztahu k hodnotě nejlepších tří dosažených hodnot FEV1 po transplantaci.

Staging BOS:

Stupeň BOS	FEV1 (% nejlepší dosažené hodnoty)
0	> 80%
1	65-80%
2	50-65%
3	< 50%

Léčba není známa, imunosuprese je zvyšována na únosné maximum, aplikace inhalačních kortikoidů. Chronická rejekce postupně progreduje až k rozvoji dušnosti a imobility pacienta a je nečastější příčinou pozdního úmrtí a limituje tak dlouhodobého přežívání. Řešením může být retransplantace.

9.4. Infekce

Infekční komplikace představují nejčastější příčinu časně a pozdní morbidit a mortality. Infekce je nejčastěji lokalizována v transplantované plíci. Spektrum patogenů zahrnuje bakterie, viry, mykózy a protozoa. Infekce může být zanesena dárcovským orgánem, zdroj může být v proximálních dýchacích cestách, v sinusech či v nativní plíci při jednostranné transplantaci nebo může být získána po operaci.

Imunosupresivní léčba, denervace plíce, oslabený kašlací reflex, zhoršená mukociliární clearance a porušená lymfatická drenáž představují predispoziční faktory pro vznik infekce.

Nejčastější infekční komplikace je bakteriální pneumonie, která se vyskytuje asi u 10% příjemců v prvním týdnu po transplantaci. Diagnóza je stanovena dle běžných kritérií, rozhodující význam má bronchoalveolární laváž (BAL), která umožní kultivaci vyvolávajícího agens a adekvátní antibiotickou terapii.

Cytomegalovirus způsobuje řadu infekčních komplikací u imunosuprimovaných pacientů. Po transplantaci plic se nejčastěji vyskytuje CMV pneumonie, která se nevyskytuje před druhým týdnem po výkonu. Diagnóza je stanovena klinicky, serologicky a kultivačně. Po zavedení profylaktického podávání gancicloviru a po jeho zavedení spolu s CMV-hyperimunním imunoglobulinem do léčby výrazně klesla incidence a mortalita způsobená tímto virem. CMV infekce je jedním s predisponujících faktorů v rozvoji obliterující bronchiolity.

Izolace *Candidy* a *Aspegilla* nejsou neobvyklé, jejich disseminace a lokálně invazivní infekce jsou rovněž častým zdrojem morbidit a mortality. Proto je medikamentózní profylaxe zařazena do všech terapeutických potransplantačních schématů. Problémem je nefrotoxicita těchto preparátů a interakce s cyklosporinem a tacrolimem, osvědčila se proto inhalace Amphotericinu B.

Infekce *Pneumocystis carinii* byla dříve velmi častá, ale postupně byl tento problém téměř eliminován profylaktickým doživotním podáváním cotrimoxazolu event. inhalací Pentamidinu.

9.5. Lymfoproliferativní nemoc, lymfom a další neoplasma

Příjemci po transplantaci solidních orgánů mají zvýšenou incidenci malignit. Nádory obvyklé v běžné populaci se u transplantovaných pacientů nevyskytují častěji. Dle Cincinnati Transplant Tumor Registry jsou predominantní lymfomy, karcinomu rtu a kůže, perinea, vulvy a Kaposiho sarkom.

Rozličné lymfatické choroby jsou souborně označovány jako posttransplantační lymfoproliferativní nemoc, představují morfologicky heterogenní skupinu, které mají často úzký etiologický vztah k infekci Epstein-Barr virem.

Lymtom se vyskytuje u 8% příjemců a v 95% se jedná non-hodgkinské lymfomy. Nejčastěji se jedná o plicní ložiska, ale intrahepatická a intestinální lokalizace je možná. Léčba zahrnuje snížení imunosuprese, aktinoterapii, aplikaci gancicloviru, interferonu, MAK CD24 event. retransplataci

10. Další nitrohruční komplikace

Návrat primárního onemocnění. Pouze 4 typy onemocnění mohou recidivovat v transplantované plíci-sarkoidosa (vysoký počet recidiv), lymfangioleiomyomatosa, intersticiální pneumonitida z obrovských buněk a difúzní panbronchiolitida.

Poranění bráničního nervu a dysfunkce bránice. Během operace je třeba se vyvarovat poranění frenického nervu, které může způsobit nedostatečnou funkci hlavního dýchacího svalu-bránice a prodloužit tak dobu rekonvalescence. V retrospektivních studiích se vyskytuje paralýza bránice ve 3% případů, v prospektivních ve 30%.

Embolie do plicnice. Hluboká žilní prognóza nebo plicní embolizace byla dokumentována ve 12% případů. Používají se standardní metody profylaxe,

Pleurální komplikace. Jsou velmi časté, vyskytují se u 22% příjemců. Nejčastějším problémem je prolongovaný nebo recidivující pneumotorax. Pleurální výpotek je rovněž častý. Zvýšená alveolo-kapilární permeabilita a přerušení lymfatického systému jsou primární mechanismy vzniku fluidothoraxu po transplantaci plic. Jedná se exudát, během deseti dnů jeho tvorba obvykle klesá, sekvenční analýzy ukázaly postupný pokles koncentrace proteinů a vzestup podílu lymfocytů. Výpotek se objevuje rovněž při akutní rejekci a při infekční komplikaci.

11. Retransplantace

Nejčastější indikací k retransplantaci je časné selhání štěpu, neřešitelné komplikace v dýchacích cestách a chronická rejekce. Výsledky jsou horší ve srovnání s primárními transplantacemi-65% pacientů přežívá jeden měsíc a 45% jeden rok ačkoli mezi příjemci, kteří přežili prvních 90 dní, 65% přežívá 3 roky po retransplantaci. Nejpodstatnějším předpokladem pro přežití je to, že pacient zůstává

pouze v ambulantní péči a splňuje indikace a kontraindikace jako před primární transplantací.

12. Ambulantní péče

Pacienti po transplantaci plic jsou po ukončení hospitalizace ambulantně sledováni v transplantačním centru. Smyslem těchto kontrol je včas rozpoznat a léčit:

- **plicní komplikace** - rejekce a infekce
- **mimoplicní komplikace**, které jsou nejčastěji spojeny s chronickou imunosupresivní léčbou

K ambulantním kontrolám, které se uskutečňují každé 4 - 8 týdnů, patří tato vyšetření: vyšetření plicních funkcí a krevních plynů, kompletní laboratorní screening, rtg plic, diagnostika CMV, vyšetření sputa, stanovení hladiny cyklosporinu A nebo tacrolimu. V pravidelných odstupu jsou provedena clearance kreatininu, kostní denzitometrie a CT hrudníku.

K mimoplicním komplikacím způsobených imunosupresivní terapií patří chronická renální insuficience, hypertenze, osteoporóza, diabetes mellitus, hyperplasie gingivy, hirsutismus, alopecie, potransplantační lymfom, kožní a nekožní malignomy. Léčba těchto komplikací se uskuteční v rámci interdisciplinární spolupráce.

Z hlediska dlouhodobého sledování představuje spirometrie nejdůležitější vyšetření.

Literatura

1. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung transplantation: nineteenth official report - 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950–970.
2. International Society for Heart and Lung Transplantation ISHLT Data 2002. www.isHLT.org. Accessed October 2002.
3. Glanville AR, Corris PA, McNeil KD, Wahlers T. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a 3-year international randomised trial. *J Heart Lung Transplant* 2003;22: Suppl. 1, S207.
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;63:39–47.
5. Otulana BA, Higenbottam T, Scott J, Clelland C, Igboaka G, Wallwork J. Lung function associated with histologically diagnosed lung rejection and pulmonary infection in heart-lung transplant patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:329–332.
van Muylem A, Antoine M, Yernault JC, Paiva M, Estenne M. Inert gas single-breath washout after heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:947–952.
7. van Muylem A, Melot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax* 1997;52:643–647.
8. Becker FS, Martinez FJ, Brunsting LA, Deeb GM, Flint A, Lynch JP 3rd. Limitations of spirometry in detecting rejection after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:159–166.

9. Otulana BA, Higenbottam T, Ferrari L, *et al.* The use of home spirometry in detecting acute lung rejection and infection following heart-lung transplantation. *Chest* 1990;97:353–357.
10. Morlion B, Knoop C, Paiva M, Estenne M. Internet-based home monitoring of pulmonary function after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:694–697.
11. Silkoff PE, Caramori M, Tremblay L, *et al.* Exhaled nitric oxide in human lung transplantation. A noninvasive marker of acute rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1822–1828.
12. Fisher AJ, Gabbay E, Small T, Doig S, Dark JH, Corris PA. Cross sectional study of exhaled nitric oxide levels following lung transplantation. *Thorax* 1998;53:454–458.
13. Studer SM, Orens JB, Rosas I, *et al.* Patterns and significance of exhaled-breath biomarkers in lung transplant recipients with acute allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1158–1166.
14. Rizzo M, SivaSai KS, Smith MA, *et al.* Increased expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules by alveolar macrophages of human lung allograft recipients with acute rejection: decline with resolution of rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:858–865.
15. Kukafka DS, O'Brien GM, Furukawa S, Criner GJ. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients. *Chest* 1997;111:377–381.
16. Boehler A, Vogt P, Zollinger A, Weder W, Speich R. Prospective study of the value of transbronchial lung biopsy after lung transplantation. *Eur Respir J* 1996;9:658–662.
17. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: an analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 1992;102:1049–1054.

18. Swanson SJ, Mentzer SJ, Reilly JJ, *et al.* Surveillance transbronchial lung biopsies: implication for survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:27–37.
19. Valentine VG, Taylor DE, Dhillon GS, *et al.* Success of lung transplantation without surveillance bronchoscopy. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:319–326.
20. Sharpies LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:271–281.
21. Jackson CH, Sharpies LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): are they different entities?. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:658–666.
22. Estenne M, Hertz M. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:440–444.
23. Wain JC, Wright CD, Ryan DP, Zorb SL, Mathisen DJ, Ginns LC. Induction immunosuppression for lung transplantation with OKT3. *Ann Thorac Surg* 1999;67:187–193.
24. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Induction therapy with anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 1999;4:312–317.
25. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1771–1777.
26. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. *Transplantation* 1995;60:1220–1224.
27. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 1999;230:362–371.
28. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/anti-lymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995;59:1194–1200.

29. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest* 1999;116:127–133.
30. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, *et al.* Acute rejection of lung allografts with various immunosuppressive protocols. *Ann Thorac Surg* 1992;54:846–851.
31. Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly Sullivan D, *et al.* Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring. *Transplantation* 1995;59:1564–1568.
32. Djamali A, Turc-Baron C, Portales P, *et al.* Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation: daily *versus* intermittent administration based on T-cell monitoring. *Transplantation* 2000;69:799–805.
33. Krasinskas AM, Kreisel D, Acker MA, *et al.* CD3 monitoring of antithymocyte globulin therapy in thoracic organ transplantation. *Transplantation* 2002;73:1339–1341.
34. Abramowicz D, Schandene L, Goldman M, *et al.* Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1989;47:606–608.
35. Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, *et al.* Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *N Engl J Med* 1989;320:1420–1421.
36. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999;67:276–284.
37. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 1999;67:110–115.

38. Vincenti F, Kirkman R, Light S, *et al.* Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:161–165.
39. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, *et al.* 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.
40. Brock MV, Borja MC, Ferber L, *et al.* Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1282–1290.
41. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71:773–777.
42. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, *et al.* Clinical trial of tacrolimus *versus* cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:580–585.
43. Keenan RJ, Dauber JH, Iacono AT, Zaldonis D, Griffith BP. Long-term follow-up clinical trial of tacrolimus *versus* cyclosporine for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:61.
44. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, *et al.* Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil *versus* azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001;71:1772–1776.
45. Borel JF, Freurer C, Magnée C. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Actions* 1976;6:468–475.
46. Calne RY, White DJ, Thiru S, *et al.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;ii:1033–1036.
47. Briffa N, Morris RE. New immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Eur. Respir. J* 1997;10:2630–2637.

48. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, *et al.* Reduced inter- and intra-subject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a micro-emulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995;59:505–511.
49. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K, on behalf of the CONCERT Group. Patient management by Neoral C₂ monitoring: an International Consensus Statement. *Transplantation* 2002;73:S12–S18.
50. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentration and AUC monitoring on outcomes after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:205–218.
51. Malahati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68:55–62.
52. Mahalati K, Belitsky P, West K, *et al.* Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:823–833.
53. Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, *et al.* Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic allograft rejection. *Transplantation* 1996;62:599–606.
54. Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine *in vivo*. *Transplantation* 1999;68:1356–1361.
55. Marsh CL. Abbreviated pharmacokinetic profiles in area-under-the-curve monitoring of cyclosporine therapy in *de novo* renal transplant patients treated with Sandimmune or Neoral. *Ther Drug Monit* 1999;21:27–34.
56. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C₂ monitoring: a review. *Transplantation* 2002;73:S3.

57. Trull A, Steel L, Sharples L, *et al.* Randomized, trough blood cyclosporine concentration-controlled trial to compare the pharmacodynamics of Sandimmune and Neoral in *denovo* lung transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1999;21:17–26.
58. Dumont RJ, Partovi N, Levy RD, Fradet G, Ensom MH. A limited sampling strategy for cyclosporine area under the curve monitoring in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:897–900.
59. Kesten S, Scavuzzo M, Chaparro C, Szalai JP. Pharmacokinetic profile and variability of cyclosporine *versus* Neoral in patients with cystic fibrosis after lung transplantation. *Pharmacotherapy* 1998;18:847–850.
60. Reynaud-Gaubert M, Viard L, Girault P, *et al.* Improved absorption and bioavailability of cyclosporine A from a microemulsion formulation in lung transplant recipients affected with cystic fibrosis. *Transplant Proc* 1997;29:2450–2453.
61. Glanville AR, Hopkins PM, Aboyoun PN, Chhajed PN, Plit ML, Malouf MA. Clinical utility of cyclosporin C₂ monitoring after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21: Suppl. 1, 143.
62. Knoop C, Vervier I, Thiry P, *et al.* Cyclosporine pharmacokinetics and dose monitoring after lung transplantation: comparison between cystic fibrosis and other conditions. *Transplantation* 2003;76:683–688.
63. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung transplantation: sixteenth official report - 1999. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:611–626.
64. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24:330–350.
65. Morton JM, Kear LM, Williamson S, Potter JM. Trough levels are inadequate for monitoring tacrolimus pharmacokinetics in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21: Suppl. 1, 144.

66. Knoop C, Thiry P, Estenne M, Tacrolimus (FK506) pharmacokinetics after lung transplantation in cystic fibrosis (CF) and non-CF patients. Abstract presented at the 5th International Congress on Lung Transplantation, Paris, September 2002.
67. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miler J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at 5 years. *Transplantation* 2002;73:775–782.
68. Boots JMM, van Duijnhoven EM, Christiaans MHL, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP. Single-center experience with tacrolimus *versus* cyclosporine-Neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2001;14:370–383.
69. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741–746.
70. Knoll GA. Tacrolimus *versus* cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1999;318:1104–1107.
71. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, *et al.* A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:336–345.
72. Reichart B, Meiser B, Vigano M, *et al.* European Multicenter Tacrolimus 5FK506 Heart Pilot Study: one-year results. European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:775–781.
73. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, *et al.* Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:782–788.
74. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L, *et al.* FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:1001–1010.

75. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, *et al.* Tacrolimus *versus* cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511–517.
76. Reichenspurner H, Kur F, Treede H, *et al.* Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. *Transplantation* 1999;68:67–71.
77. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Co-administration of tacrolimus and mycophenolate mofetil does not increase mycophenolic acid (MPA) exposure, but co-administration of cyclosporine inhibits the enterohepatic recirculation of MPA, thereby decreasing its exposure. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:160–161.
78. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, *et al.* A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68:261–266.
79. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, *et al.* A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998;66:507–515.
80. O'Hair DP, Cantu E, McGregor C, *et al.* Preliminary experience with mycophenolate mofetil used after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:864–868.
81. Ross DJ, Waters PF, Levine M, Kramer M, Ruzevich S, Kass RM. Mycophenolate mofetil *versus* azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:768–774.
82. Zuckermann A, Klepetko W, Birsan T, *et al.* Comparison between mycophenolate mofetil- and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:432–440.

83. Miller J, DeHoyos A, and University of Toronto Lung Transplant Group and Washington University Lung Transplant Group. An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:247–252.
84. Haverich A, Goerler A. Modern immunosuppression strategies in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 1999;4:249–253.
85. Woodle ES, Thistlewaite JR, Gordon JH, *et al*. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection: a report of the tacrolimus kidney transplantation rescue study group. *Transplantation* 1996;62:594–599.
86. McDiarmid SV, Klintmalm GB, Busuttill RW. FK506 conversion for intractable rejection of liver allograft. *Transplant Int* 1993;6:305–312.
87. Armitage JM, Kormos RL, Fung J, Starzl TE. Clinical trial of FK506 as primary and rescue immunosuppression in adult cardiac lung transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3054–3057.
88. Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, *et al*. A prospective, randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. *Transplantation* 1994;57:848–851.
89. Horning NR, Lynch JP, Sundaresan SR, Patterson GA, Trulock EP. Tacrolimus therapy for persistent or recurrent acute rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:761–767.
90. Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, *et al*. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:448–455.
91. Vitulo P, Oggionni T, Cascina A, *et al*. Efficacy of tacrolimus rescue therapy in refractory acute rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:435–439.

92. Garrity ER Jr, Hertz MI, Trulock EP, Keenan R, Love R. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in lung-transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:175–176.
93. Shennib H, Mercado M, Nguyen D, *et al.* Successful treatment of steroid-resistant double-lung allograft rejection with orthoclone OKT3. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:224–226.
94. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, *et al.* Tacrolimus: a superior agent to OKT3 for treating cases of persistent rejection after intrathoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:795–800.
95. Cahill BC, O'Rourke MK, Strasburg KA, *et al.* Methotrexate for lung transplant recipients with steroid-resistant acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1130–1137.
96. Keenan RJ, Iacono A, Dauber JH, *et al.* Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:335–341.
97. De Soyza A, Fisher AJ, Small T, Corris PA. Inhaled corticosteroids and the treatment of lymphocytic bronchiolitis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1209–1212.
98. Valentine VG, Robbins RC, Wehner JH, Patel HR, Berry GJ, Theodore J. Total lymphoid irradiation for refractory acute rejection in heart-lung and lung allografts. *Chest* 1996;109:1184–1189.
99. Andreu G, Achkar A, Couetil JP, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy treatment for acute lung rejection episodes. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:793–796.
100. Jordan SC, Quartel AW, Czer LSC, *et al.* Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998;66:800–805.

101. Kesten S, Chaparro C, Scavuzzo M, Gutierrez C. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:905–912.
102. Ross DJ, Lewis MI, Kramer M, Vo A, Kass RM. FK506 rescue immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest* 1997;112:1175–1179.
103. Mentzer RM, Jahania M.S, Lasley RD, and the US Multicenter FK506 Study Group. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1998;65:109–113.
104. Revell MP, Lewis ME, Llewellyn-Jones CG, Wilson IC, Bonser RS. Conservation of small-airway function by tacrolimus/cyclosporine conversion in the management of bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:1219–1223.
105. Bando K, Paradis IL, Similo S, *et al.* Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:4–14.
106. Speich R, Boehler A, Thurnheer R, Weder W. Salvage therapy with mycophenolate mofetil for lung transplant bronchiolitis obliterans: importance of dosage. *Transplantation* 1997;64:533–535.
107. Whyte RI, Rossi SJ, Mulligan MS, *et al.* Mycophenolate mofetil for obliterative bronchiolitis syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:945–948.
108. Iacono AT, Keenan RJ, Duncan SR, *et al.* Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1451–1455.
109. Snell GI, Esmore DS, Williams TJ. Cytolytic therapy for the bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung transplantation. *Chest* 1996;109:874–878.

110. Kesten S, Rajagopalan N, Maurer J. Cytolytic therapy for the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation. *Transplantation* 1996;61:427–430.
111. Date H, Lynch JP, Sundaresan S, Patterson GA, Trulock EP. The impact of cytolytic therapy on bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:869–875.
112. Dusmet M, Maurer J, Winton T, Kesten S. Methotrexate can halt the progression of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:948–954.
113. Verleden GM, Buyse B, Delcroix M, *et al.* Cyclophosphamide rescue therapy for chronic rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1139–1142.
114. Keogh AM, Arnold RH, Macdonald PS, Hawkins RC, Morgan GW, Spratt PM. A randomized trial of tacrolimus (FK506) *versus* total lymphoid irradiation for the control of repetitive rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1331–1334.
115. Ross HJ, Gullestad L, Pak J, Slauson S, Valentine HA, Hunt SA. Methotrexate or total lymphoid radiation for treatment of persistent or recurrent allograft cellular rejection: a comparative study. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:179–189.
116. Diamond DA, Michalski JM, Lynch JP, Trulock EP 3rd. Efficacy of total lymphoid irradiation for chronic allograft rejection following bilateral lung transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:795–800.
117. Habib S, Hoskin P, Rose M, Khagani A, Yacoub M, Banner N. A comparison of tacrolimus and total lymphoid irradiation in the management of post transplant bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:136.
118. Slovis BS, Loyd JE, King LE. Photopheresis for chronic rejection of lung allografts. *N Engl J Med* 1995;332:962.

119. Salerno CT, Park SJ, Kulick DM, *et al.* Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1063–1069.
120. Villanueva J, Borhade SM, Robinson JA, Husain AN, Garrity ER Jr. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. *Ann Transplant* 2001;5:44–47.
121. Hausen B, Boeke K, Berry GJ, Segarra I, Christians U, Morris RE. Suppression of acute rejection in allogeneic ratlung transplantation: a study of the efficacy and pharmacokinetics of rapamycin derivative (SDZ RAD) used alone and in combination with a microemulsion formulation of cyclosporine. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:150–159.
122. Salminen US, Maasilta PK, Taskinen EI, Alho HS, Ikonen TS, Harjula AL. Prevention of small airway obliteration in a swine heterotopic lung allograft model. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:193–206.
123. Doyle RL, Hertz MI, Dunitz JM, *et al.* RAD in stable lung and heart/lung transplant recipients: safety, tolerability, pharmacokinetics, and impact of cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:330–339.
124. Anonymous. *Rapamune® (sirolimus) oral solution prescribing information* Philadelphia, Wyeth Laboratories, 1999.
125. Napoli KL. The FTY720 story. *Ther Drug Monit* 2000;22:47–51.
126. Konishi K, Inobe M, Yamada A, Murakami M, Todo S, Uede T. Combination treatment with FTY720 and CTLA4g preserves the respiratory epithelium and prevents obliterative disease in a murine airway model. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:692–700.

II. KLINICKÁ ČÁST

1. Cíle studie

Cílem studie bylo zhodnotit současné možnosti a trendy imunosupresivní terapie u transplantace plic, její komplikace a vlastní zkušenosti. V době, kdy problematika technického provedení transplantace plic se zdá být vyřešena a limitem dlouhodobého přežívání je obliterující bronchiolitida jako projev chronické rejekce, právě strategie imunosupresivní terapie musí být v popředí zájmu všech, kteří se aplikací této metody zabývají.

Jelikož na tomto poli zůstává stále mnoho nejasného a všechna centra provádějící transplantace plic užívají částečně odlišné protokoly imunosupresivní terapie, mělo by být nepsanou povinností každého centra, provádět klinické studie k hodnocení vlastních zkušeností a podílet se na multicentrických studiích.

Hlavními diskutovanými a kontroverzními tématy jsou jednak problematika indukční terapie, zda ano či ne a jaký preparát k indukční terapii je optimální. A dále jakou zvolit nejvhodnější kombinaci k udržovací terapii, jak minimalizovat komplikace s ní spojené a jak definovat postavení nových imunosupresiv.

Proto je v teoretické části práce předloženo detailní zhodnocení současného stavu a možností imunosupresivní terapie s diskusí konfrontující nejvýznamnější publikované studie a jejich přehled.

V klinické části jsou ve stručnosti prezentovány výsledky našeho transplantačního centra u 78 pacientů transplantovaných v období 1997-2005, ale především ve vztahu k zadanému tématu naše zkušenosti s indukční terapií a porovnání dvou preparátů - ATG a daclizumabu.

Dále je prezentována naše zkušenost se zcela raritním projevem neurotoxicity cyklosporinu u pacienta po bilaterální transplantaci plic pro cystickou fibrózu.

Se zavedením sirolimu do klinické praxe a v době, kdy není jasné jeho místo v terapii u pacientů po transplantaci plic, jsme vytvořili zde prezentované indikace užití sirolimu v našem centru a hodnotíme první zkušenosti s jeho užitím, především u pacientů s progredující renální dysfunkcí v důsledku podávání inhibitorů kalcineurinu a jeho vliv na plicní funkce.

2. Transplantační program v ČR – FN Motol, Praha – první zkušenosti a výsledky

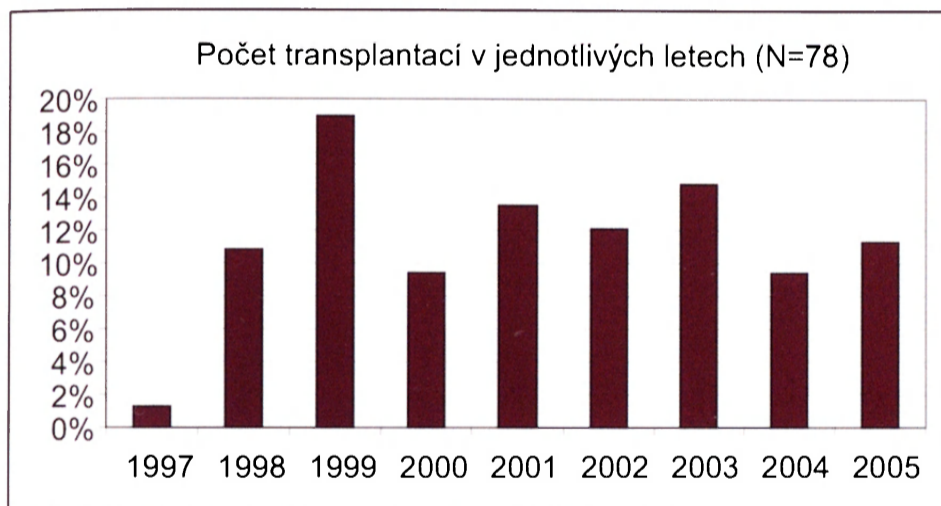
Statistická analýza souboru pacientů po transplantaci plic
Praha, 1997-2005, n=78

Úvod

Pro 30 denní, 3 měsíční, 1,3,5 leté přežití a její intervalové odhady byla užitá metoda „life tables“.

Detailnější přežití bylo analyzováno pomocí Kaplan-Meierova odhadu s použitím Log-rank testu k testování rozdílů mezi podskupinami. Všechny testy byly prováděny na 5%-ní hladině významnosti. K výpočtu byl použit statistický program SPSS for Windows verze 11,5.

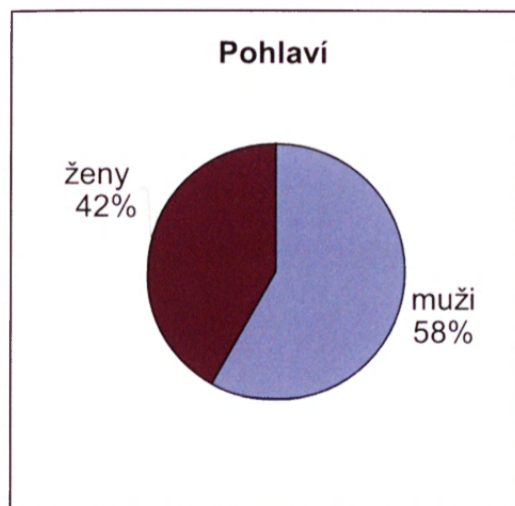
Výsledky: vývoj počtu transplantací v letech



Rok	Frekvence	%
1997	1	1%
1998	8	11%
1999	14	19%
2000	7	9%
2001	10	14%
2002	9	12%
2003	11	15%
2004	7	9%
2005	11	15%
Total	78	100%

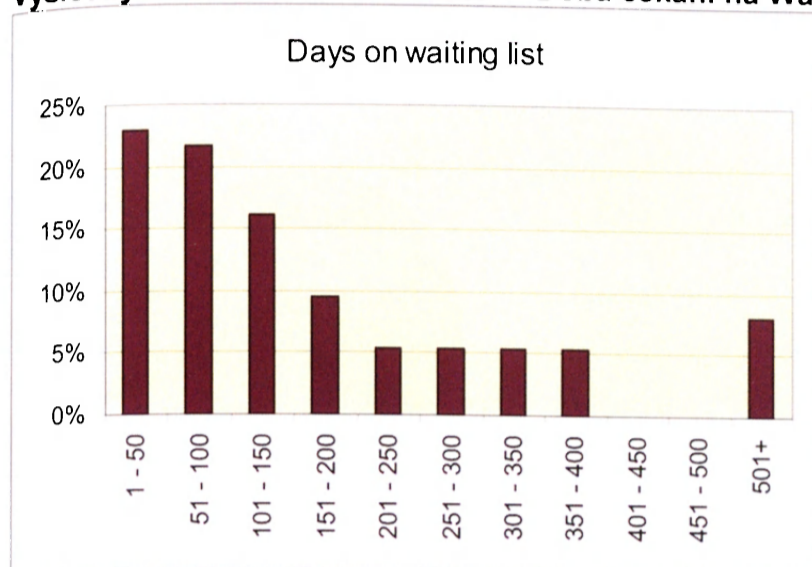
Věk	Frekvence	%
10-14	1	1%
15-19	1	1%
20-24	5	7%
25-29	3	4%
30-34	7	8%
35-39	5	7%
40-44	12	16%
45-49	13	18%
50-54	16	20%
55-59	10	12%
60-64	4	5%
Total	78	100%

Výsledky: charakteristika souboru - Pohlaví



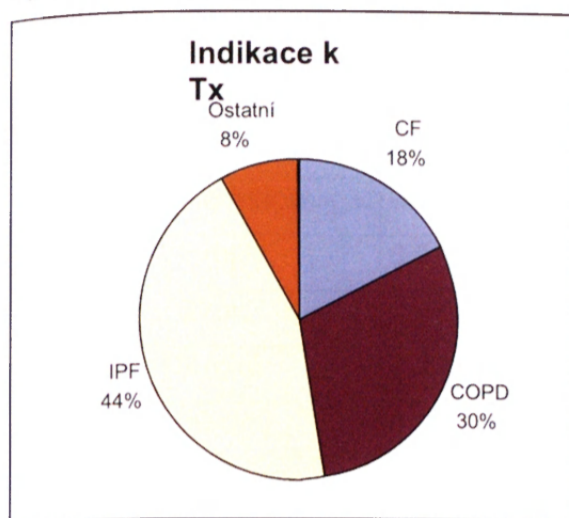
Pohlaví	Frekvence	%
Muži	45	58%
Ženy	33	42%
Total	78	100%

Výsledky: charakteristika souboru - Doba čekání na Waiting listu



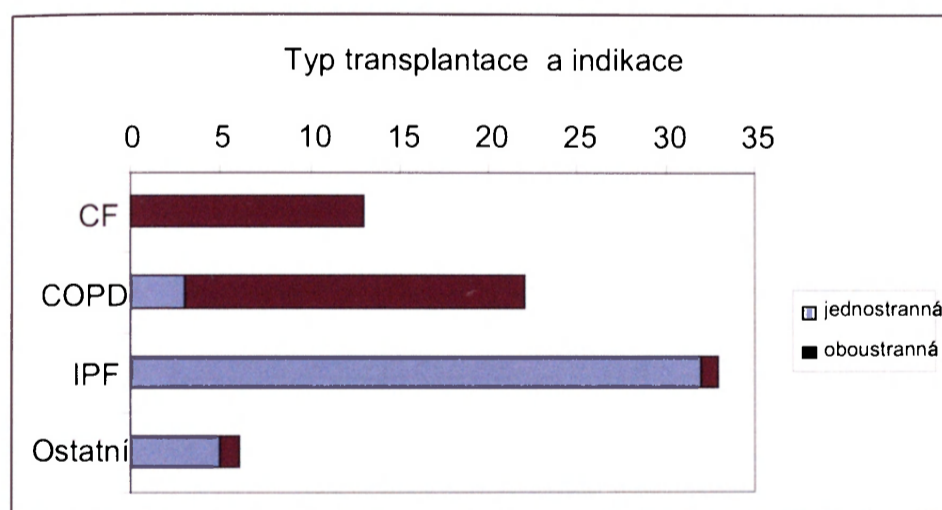
Dny na WL	Frekvence	%
1 - 50	17	23%
51 - 100	16	22%
101 - 150	12	16%
151 - 200	7	9%
201 - 250	4	5%
251 - 300	5	5%
301 - 350	5	5%
351 - 400	5	5%
401 - 450	0	0%
451 - 500	0	0%
501+	6	8%
Total	78	100%

Výsledky: charakteristika souboru - Všechny dg dohromady



Diagnózy	Frekvence	%
CF	14	18%
COPD	23	30%
IPF	34	45%
Ostatní	6	8%
Total	78	100%

Výsledky: charakteristika souboru - Diagnózy podle typu Tx



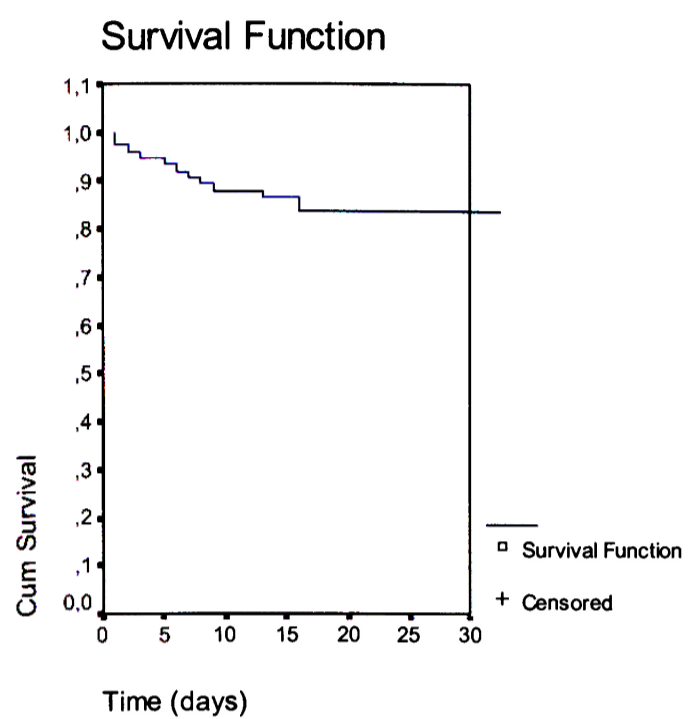
		STRANY		Total
		jedna	obě	
DIAG2	CF	0	13	14
	COPD	3	19	23
	IPF	32	1	34
	ostatní	5	1	6
Total		42	35	78

Přežívání po transplantaci plic

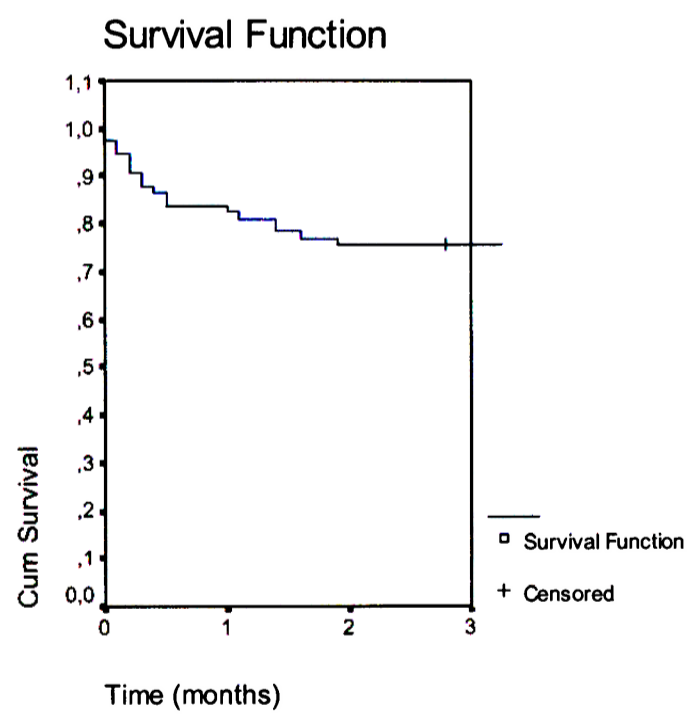
Diagnóza	Interval	Pravděpodobnost přežití	Konfidenční interval (p=95%) ¹
Všichni (N=74)	30 dnů	0,84	(0,795 - 0,881)
	3 měsíce	0,76	(0,707 - 0,807)
	1 rok	0,67	(0,616 - 0,727)
	3 rok	0,48	(0,421 - 0,546)
	5 roků	0,48	(0,421 - 0,546)
CF (N=13)	30 dnů	0,92	(0,849 - 0,997)
	3 měsíce	0,85	(0,846 - 0,846)
	1 rok	0,85	(0,846 - 0,846)
	3 rok	0,54	(0,539 - 0,539)
	5 roků	0,54	(0,539 - 0,539)
COPD (N=19)	30 dnů	0,86	(0,79 - 0,937)
	3 měsíce	0,82	(0,818 - 0,818)
	1 rok	0,67	(0,621 - 0,726)
	3 rok	0,39	(0,393 - 0,393)
	5 roků	0,39	(0,393 - 0,393)
IPF (N=33)	30 dnů	0,76	(0,683 - 0,832)
	3 měsíce	0,70	(0,697 - 0,697)
	1 rok	0,60	(0,6 - 0,6)
	3 rok	0,48	(0,482 - 0,482)
	5 roků	0,48	(0,482 - 0,482)
Ostatní (N=6)	30 dnů	1,00	(1 - 1)
	3 měsíce	0,67	(0,667 - 0,667)
	1 rok	0,67	(0,667 - 0,667)
	3 rok	0,67	(0,667 - 0,667)
	5 roků	0,67	(0,667 - 0,667)

¹ Vychází z měsíčních intervalových odhadů

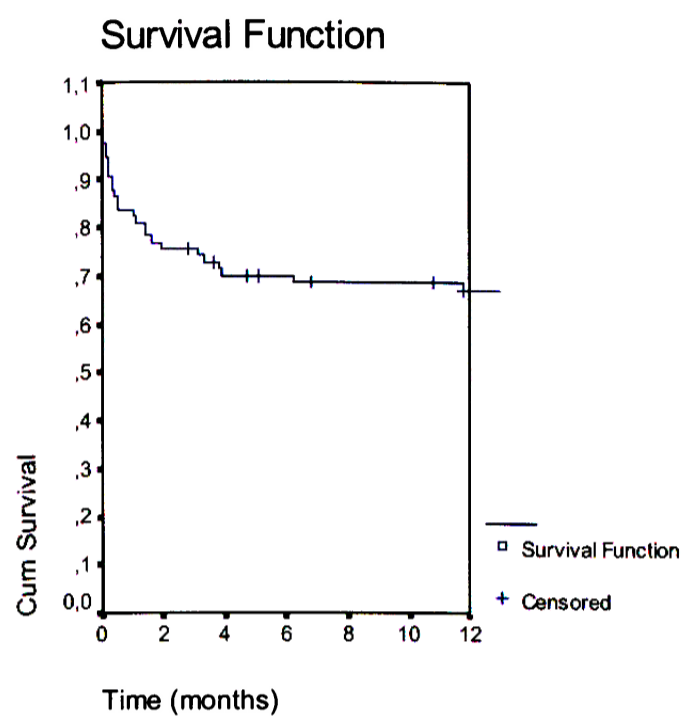
Výsledky: přežívání po 30 dnech



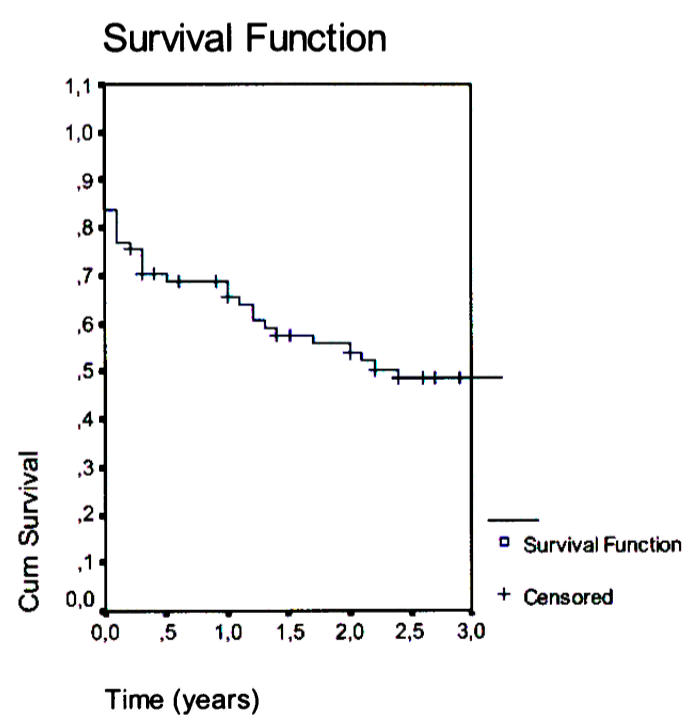
Výsledky: přežívání po 3 měsících



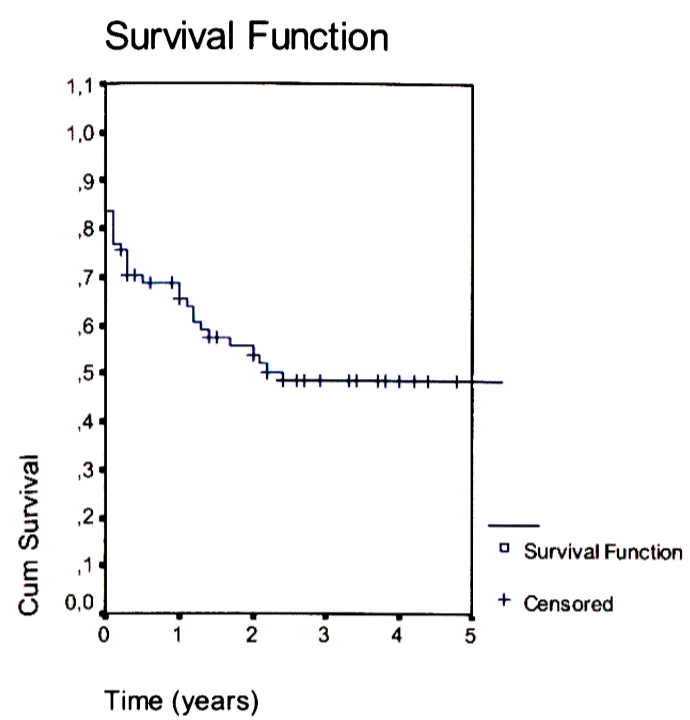
Výsledky: přežívání po 12 měsících



Výsledky: přežívání po 3 letech

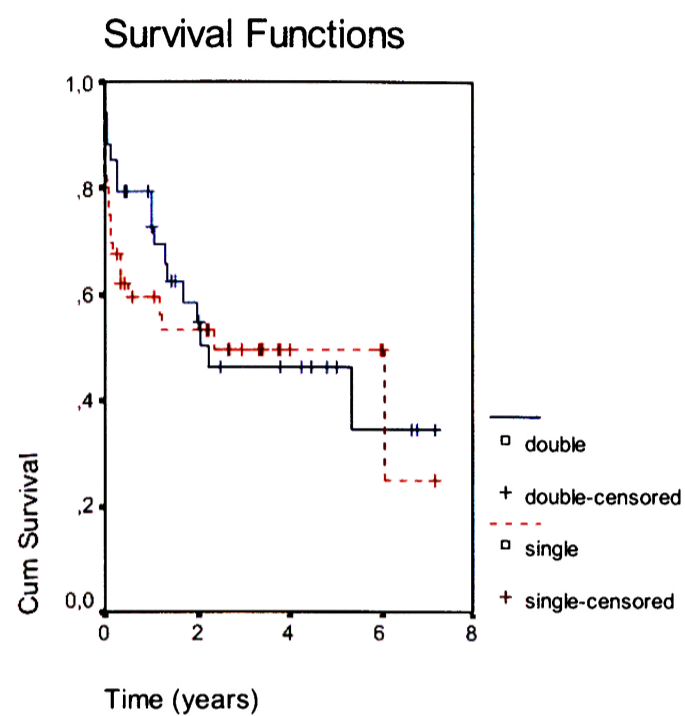


výsledky: přežívání po 5 letech



Vzorek	N	Survival Time (průměr)	95% Confidence Interval
všechny případy	74	3,62	(2,84; 4,39)

výsledky: přežívání podle typu transplantace

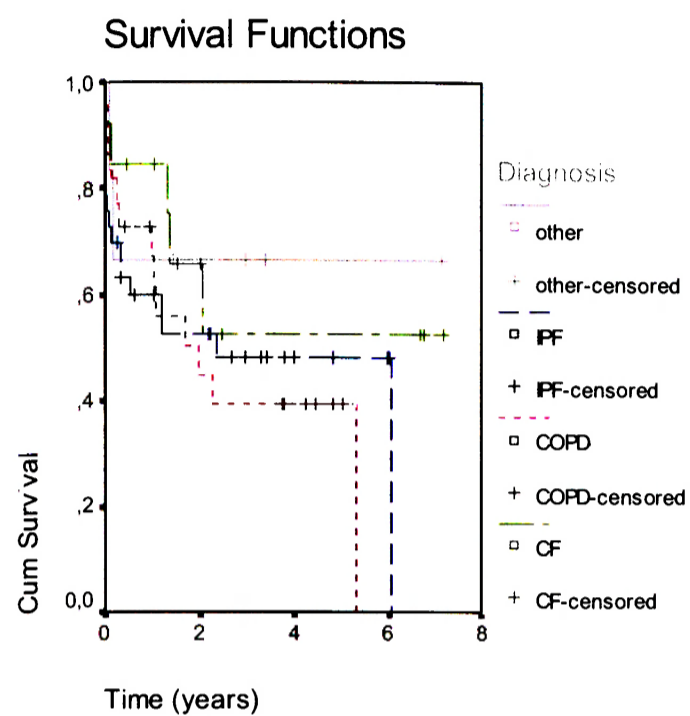


Vzorek	N	Survival Time (průměr)	95% Confidence Interval
Jedna strana	40	3,49	(2,42; 4,56)
Obě strany	34	3,64	(2,53; 4,76)

Log Rank test: P=0,66

Rozdíl ve střední době prožívání mezi skupinami není statisticky významný.

výsledky: přežívání podle diagnózy

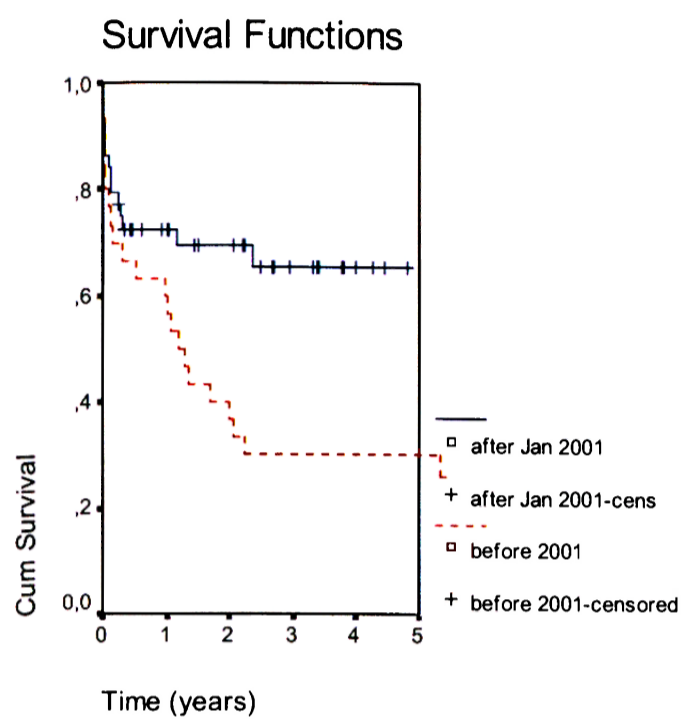


Vzorek	N	Survival Time (průměr)	95% Confidence Interval
CF	13	4,31	(2,41; 6,20)
COPD	22	2,63	(1,59; 3,67)
IPF	33	3,17	(2,12; 4,21)
Přežívání	6	4,80	(2,16; 7,45)

Log Rank test: P=0,48

Rozdíl ve střední době prožívání mezi skupinami není statisticky významný.

výsledky: přežívání podle období



Tx time	N	Survival Time (průměr)	95% Confidence Interval
pred 2001	30	2,57	(1,55 - 3,58)
2001 a dal	44	3,31	(2,66 - 3,96)

Log Rank test: P=0,013

Rozdíl ve střední době prožívání mezi skupinami je statisticky signifikantní.

Kumulativní přežívání pro období před/po JAN 2001:

Časový interval	před JAN 2001	po JAN 2001
30 dnů	0,80	0,86
3 měsíce	0,70	0,80
1 rok	0,60	0,73
3 rok	0,30	0,65

3. Indukční terapie u pacientů po transplantaci plic – první zkušenosti s daclizumabem a porovnání s ATG

Úvod

Transplantace plic se stala klinicky etablovanou metodou léčby pro terminální stadia řady plicních onemocnění [1].

Podle registrů Mezinárodní společnosti pro transplantace srdce a plic (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) bylo dosaženo 1-ročního přežívání po transplantaci plic u 74% pacientů a 5-leté přežívání se pohybuje kolem 50% [2].

Limitem většího rozvoje a lepších výsledků této metody je nedostatek vhodných dárců, nedokonalost prezervačních technik, výskyt akutních rejekčních epizod a incidence syndromu obliterující bronchiolity (bronchiolitis obliterans syndrom, BOS) jako projevu chronické rejekce.

Dosud nebyl přijat žádný konsensus o nejvhodnější strategii imunosupresivní léčby a bez nadsázky lze konstatovat, že existuje tolik protokolů imunosupresivní terapie, kolik existuje center provádějících transplantace plic.

Cílem všech imunosupresivních protokolů je snížení frekvence a závažnosti akutních rejekčních epizod, vyskytujících se zejména v prvním roce po transplantaci plic, neboť tyto zhoršují krátkodobé přežívání pacientů a později mohou vést k rozvoji obliterující bronchiolity a stát se tak limitem dlouhodobého přežití, kdy 50% pacientů 5 let po transplantaci má rozvinutý syndrom obliterující bronchiolity [2].

S vývojem stále nových imunosupresiv dochází k neustálým změnám imunosupresivních protokolů, jsou prováděny stále nové studie k porovnávání efektu jednotlivých preparátů a vzhledem k řadě nejasnostem se zdá, že od nalezení optimálního řešení nás dělí ještě řada let.

Jedním z nejkontroverznějších témat zůstává problematika indukční terapie.

Princip indukční terapie spočívá v aplikaci nejsilnějších imunosupresiv v době, kdy je nebezpečí rejekce největší, tj. v průběhu prvních několika týdnů po transplantaci [3]. Z prospektivních randomizovaných studií u pacientů po transplantaci ledvin [4]

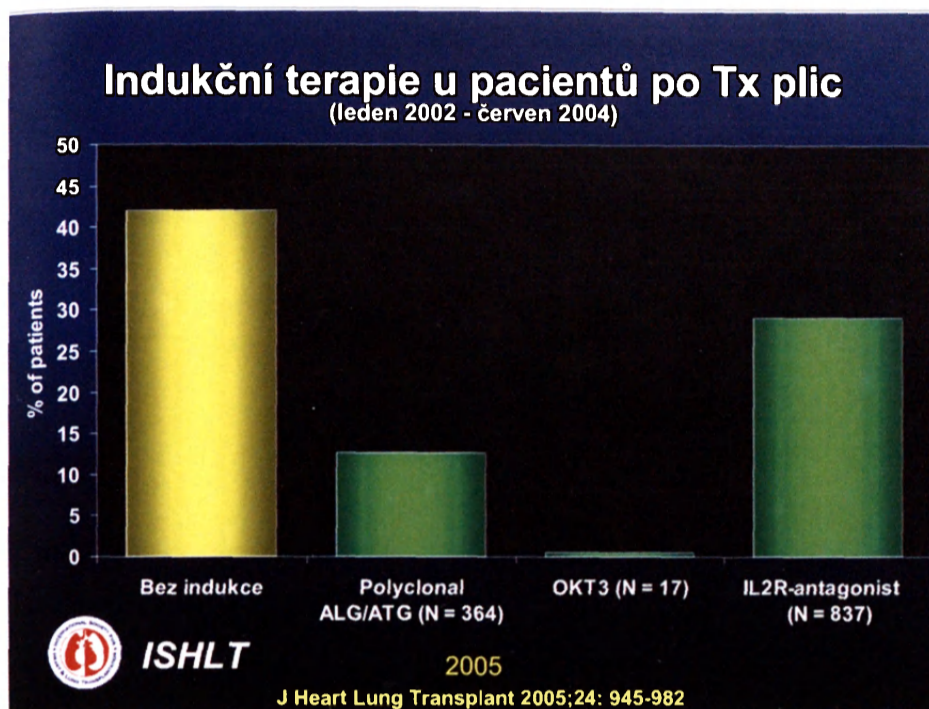
a rovněž z údajů získaných z registrů ledvin určených k transplantaci [5] vyplývá, že indukční terapie podáváním ATG nebo OKT3 výrazně omezuje výskyt akutní rejekce, a v porovnání s konvenční terapií CSA, AZA a steroidy také prodlužuje dlouhodobé přežívání štěpů ledvin přibližně o 5 %. U skupin pacientů vystavených vysokému riziku rejekce, jako jsou například děti, pacienti tmavé pleti nebo nemocní s vysokými hladinami anti-HLA protilátek, je příznivý účinek těchto látek dokonce ještě výraznější – umožňuje až o 20 % delší přežívání transplantované ledviny po 3-5 letech.

Z údajů registru ISHLT vyplývá, že určitý druh indukční terapie je aplikován asi u 45% pacientů po transplantaci plic (polyklonální antilymfocytární protilátka – asi 20 %, protilátka proti receptoru interleukinu 2 (IL-2) – asi 20 %, OKT3 – asi 4 %) (Obr 1,2) [2].

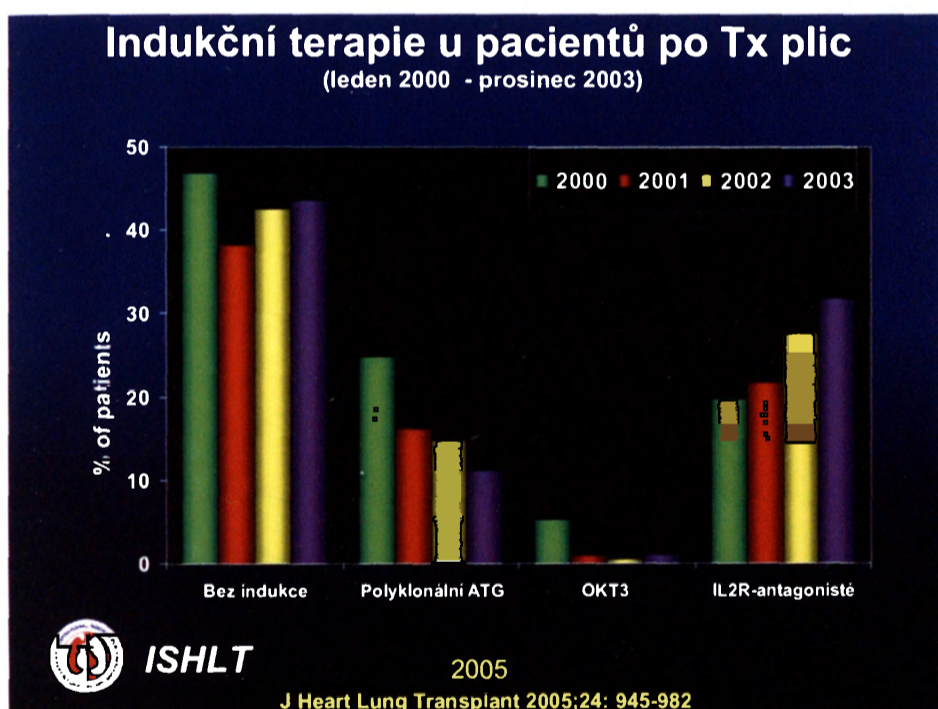
Druh použitého přípravku, jeho dávkování a délka jeho podávání se značně liší. Indukční terapie následující po transplantaci plic má trojí opodstatnění.

1. u příjemců štěpu plic lze předpokládat vysoké riziko rejekce.
2. indukční terapie poskytuje dostatečnou časovou rezervu k dosažení cílových hladin inhibitorů kalcineurinu, aniž by pacienti byli vystavováni riziku časně akutní rejekce v důsledku nedostatečné imunosuprese.
3. indukční terapie umožní, aby se renální funkce zotavily z pooperačního stresu představovaného hypovolemií nebo negativními účinky mimotělního oběhu, a přitom nebyly ledviny vystaveny časnému nefrotoxickému vlivu inhibitorů kalcineurinu [6].

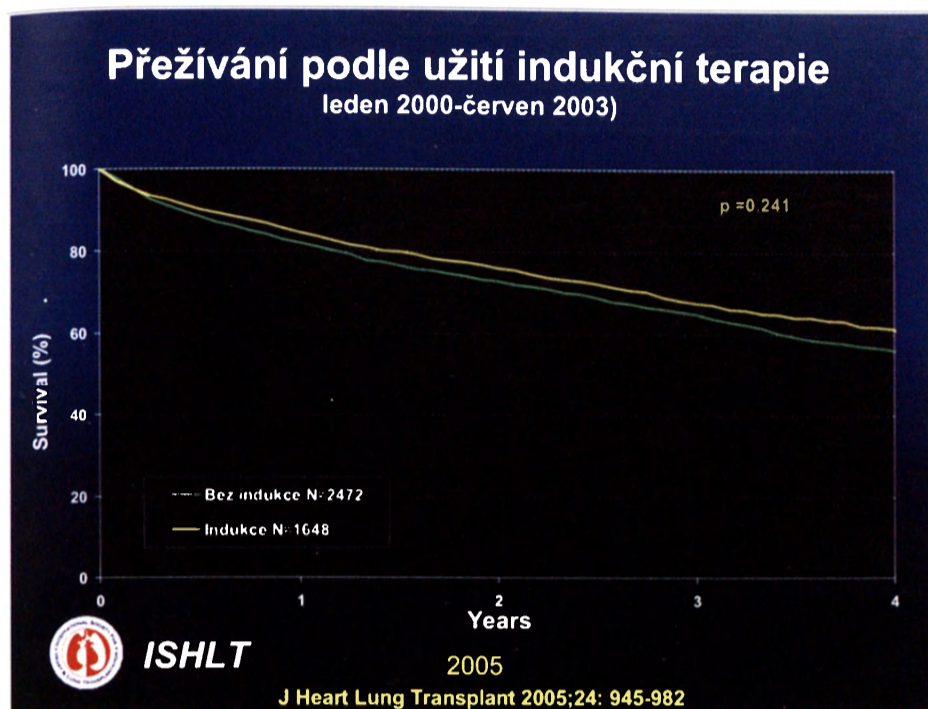
Indukční terapie po transplantaci plic však zůstává i nadále kontroverzní, protože její přínosy nebyly jednoznačně prokázány a navíc je zde kritiky zdůrazňované potenciální riziko zvýšeného výskytu potransplantačních infekcí, zejména cytomegalovirové (CMV) infekce, a zhoubných novotvarů. V dlouhodobém přežívání po transplantaci není signifikantní rozdíl (Obr 3).



Obr 1. Indukční terapie u pacientů po transplantaci plic



Obr 2. Indukční terapie u pacientů po transplantaci plic, vývoj v jednotlivých letech



Obr 3. Přežívání pacientů po transplantaci plic podle užití indukční terapie

Srovnávali jsme efekt nového imunosupresivního protokolu, kde jako preparát k indukční terapii byl užit antagonist IL-2 receptoru daclizumab, s klasickým protokolem našeho centra, kde jako indukční agens byl aplikován anti-thymocytární globulin ATG .

Metoda

Naše studie měla ověřit výskyt a závažnost akutních rejekčních episod při použití imunosupresivního protokolu s monoklonální protilátkou daclizumab v indukční fázi imunosupresivní léčby a porovnat jej s původním imunosupresivním protokolem s polyklonální protilátkou ATG.

Polyklonální antilymfocytární protilátky (ATG).

ATG se v získává tak, že se králíkům nebo koňům injekčně aplikují buňky lidského thymu nebo lymfocyty, a následně se izolují a purifikují protilátky vůči lidským buňkám. Tyto přípravky obsahují protilátky namířené proti četným membránovým antigenům, z nichž některé jsou přítomny pouze na T-buňkách, jako například CD3, CD4 nebo CD8, zatímco jiné, jako například adhezní molekuly CD11b a CD18, se rovněž nacházejí na ostatních cirkulujících buňkách. Léčbou se prostřednictvím několika mechanismů nejprve navodí rychlá a výrazná lymfopenie. ATG přípravky prostřednictvím mechanismu nenavozujícího depleci rovněž modulují funkci T-buněk.

Monoklonální protilátky vůči interleukinu-2 receptoru-Daclizumab.

Daclizumab je rekombinantní humanisovaná protilátka IgG1 anti-Tac, která působí jako antagonist receptoru interleukinu 2 (IL-2). Váže se vysoce specificky na alfa neboli Tac podjednotku receptorového komplexu IL-2 (který je produkován aktivovanými T-buňkami) s velkou afinitou a inhibuje vazbu IL-2 a jeho biologickou aktivitu.

Vývoj monoklonálních protilátek do současné podoby nebyl jednoduchý a započal již v roce 1980. Monoklonální protilátky byly zaměřeny přímo proti různým aspektům T lymfocytární aktivace. První monoklonální protilátkou, užitou v transplantologii byl muromonab-CD3. Muromonab-CD3 je myší monoklonální anti-CD3 protilátka, která byla schopna oddálit výskyt rejekci časně po transplantaci [7]. Avšak množství nežádoucích účinků (horečky, bolesti hlavy, myalgie, zvracení, průjem, z vážnějších potom plicní edém, encefalopathie, aseptická meningitida) vedlo transplantační centra k tomu, že nepoužívala tuto látku jako indukční, nýbrž jen jako záchranná v terapii kortikorezistentních rejekcí. Dalším faktorem, který limitoval jeho použití byl imunologický antagonismus mezi

muromonabem-CD3 a cyklosporinem, který snižoval účinnost při této lékové kombinaci [7]. Dalším krokem byl vývoj monoklonálních protilátek proti vysoce afinitním IL-2R, které jsou specifické pro různé epitopy prezentované na alfa (CD25,Tac) řetězci, takzvané MAT. MAT je myší monoklonální IgG2a protilátka, která působí na řetězce (p55, CD25, Tac) lidských IL-2R. Waldmannem a spolupracovníky byla identifikována jeho schopnost vazby na aktivované lidské T lymfocyty, ale ne na T lymfocyty v klidové fázi. Ačkoliv experimentální studie byly příznivé, výsledky v klinické praxi byly proměnlivé a v některých případech zcela zklamaly [8]. Aby byly překonány tyto nepříznivé účinky, zejména imunogenicita myších monoklonálních protilátek, byly genetickým inženýrstvím připraveny nové chimerické nebo humanizované monoklonální protilátky.

Chimerické monoklonální protilátky sestávají z lidských konstantních částí a myšího lehkého a těžkého řetězce ve variabilní části. Ale právě vzhledem k tomuto myšímu variabilnímu regionu jsou i chimerické protilátky imunogenní. Humanizované monoklonální protilátky si podržely jen minimum nejnужnějších částí myších protilátek, což jsou CDR, které jsou inkorporovány do lidské protilátky. Tyto monoklonální protilátky mají schopnost rozpoznat cílové sekvence ale jsou méně imunogenní než chimerické protilátky. Daclizumab byl tedy racionálně naplánovaným imunosupresivním lékem, který byl speciálně vyvinut proto, aby překonal nedostatky MAT. Šest CDR a několik přídatných aminokyselin důležitých pro vazbu na antigen je zachyceno na lidské protilátce. 90% sekvencí, tvořících daclizumab je lidských, což má řadu výhod, včetně delšího poločasu, a redukce imunogenicity. Molekulová hmotnost 144 daltonů, z čehož vyplývá, že není dialyzovatelný.

Soubor pacientů

Porovnali jsme dva soubory pacientů, léčené podle protokolu A (Tabulka 1), obsahujícího 12 konsektivních nemocných transplantovaných v období 2/2002 – 5/2003 a protokolu B (Tabulka 1), zahrnujícího 13 konsektivních pacientů, kteří podstoupili transplantaci v období 6/2003 – 8/2004.

V první skupině (skupina 1) jako indukční imunosupresivum bylo použito ATG, ve druhé skupině (skupina 2) daclizumab.

Všichni pacienti splňovali standardní indikační kritéria k transplantaci plic a funkčně byli klasifikováni jako NYHA IV.

Tabulka 1	
Skupina 1- Protokol A	
<i>Indukční immunosupresivní terapie</i>	ATG
<i>Udržovací immunosupresivní terapie</i>	Tacrolimus
	Mykofenolát-mofetil
	Prednison
Skupina 2 - Protokol B	
<i>Indukční immunosupresivní terapie</i>	Daclizumab
<i>Udržovací immunosupresivní terapie</i>	Tacrolimus
	Mykofenolát-mofetil
	Prednison

Tabulka 1: Přehled protokolů immunosupresivní terapie

Imunosupresivní terapie a profylaktické režimy

Od 2/2002 do 5/2003 byla u pacientů zahájena immunosupresivní terapie podáním 1000mg methylprednisolonu peroperačně bezprostředně před obnovením perfúze a od prvního pooperačního dne následovala aplikace antithymocytárního globulinu ATG (Thymoglobuline, Imtix Sangstat, Francie) v dávce 2,5 mg/kg po dobu 3 dnů, pokud nedošlo k rozvoji nežádoucích účinků či jiné kontraindikaci podání tohoto preparátu.

Od 6/2003 byl v našem immunosupresivním protokolu ATG nahrazen monoklonální protilátkou IL-2 receptoru daclizumabem (Zenapax, Hoffman-La Roche, SRN) v dávce 2mg těsně před výkonem či peroperačně.

Součástí indukční terapie tohoto protokolu rovněž byla aplikace 1000mg methylprednisolonu před reperfúzí štěpu. Další dávka daclizumabu 1mg/kg byla podávána 5. pooperační den.

Doporučená dávka je 1 mg/kg podaná intravenózně během 15 minut. Další dávky by měly být podávány v intervalech 14 dnů do celkového počtu 4-5 dávek.

Naše schéma se však od doporučeného poněkud liší. Podáváme daclizumab v dávce 2 mg/kg peroperačně, při velkých krevních ztrátách tuto dávku opakujeme ještě 1. potransplantační den, další podáváme 4. pooperační den a tím je léčba touto látkou u většiny pacientů ukončena. Imunologicky monitorujeme CD25 a pokud je jejich počet vyšší než 5% a podáváme dávku další. Toto však nebylo nutné u žádného pacienta, u všech pacientů byl potvrzen pokles CD25 pod 5% a dále jsme již tuto monitoraci neprováděli.

Indukční terapie byla aplikována i u pacientů s vysokým rizikem CMV infekce – CMV-negativní příjemce se stěpem od CMV-pozitivního dárce, u pacientů s vyšším stupně ischemicko-reperfúzního poškození štěpu i u pacientů s cystickou fibrózou kolonizovaných rezistentními bakteriálními kmeny.

Protokol udržovací imunosuprese byl u všech pacientů pro možnost srovnání efektu indukční terapie stejný.

Tacrolimus (Prograf, Astellas, Irsko) byl aplikován nejprve sublinguálně během 48 hodin po výkonu. Po extubaci byl zahájen běžný perorální příjem tablet tacrolimu. Intravenózní forma tacrolimu nebyla u žádného pacienta použita. Hladiny tacrolimu udržujeme mezi 10-15ng/ml. Při dobrých renálních funkcích tolerujeme hladiny do 20ng/ml.

Mykofenolátmofetil (CellCept, Hoffman- La Roche, SRN) je aplikován od 1. dne po výkonu v dávce 2-3g/den nejprve i.v. a dále perorálně s ohledem na riziko leukopenie (< 4000/mm³).

Methylprednisolon podáváme v dávce 3x125mg 1. pooperační den, další den 1mg/kg a dále klesáme každý den po 10mg až k perorální dávce 30mg prednisonu/den.

Bez ohledu na CMV status dárce a příjemce všem pacientům aplikujeme prvních 14 dnů ganciclovir (Cymevene, Hoffman- La Roche, SRN) intravenózně v dávce

10mg/kg/den ve dvou dávkách a dále valganciclovir (Valcyte, Hoffman- La Roche, SRN) v dávce 900mg per os.

Dávkování redukuje spolu s mykofenolátmofetilem při rozvoji leukopenie.

Každý 1., 7. 14. a 21. den v rámci profylaxe CMV infekce rovněž podáváme 100ml imunoglobulinu proti CMV infekci (Cytotect, Biotest Pharma GmbH, SRN).

Jako profylaxi parazitární infekce pacienti užívají tři dny v týdnu trimethoprim sulfamethoxazol, při alergii na tento preparát inhalaci pentamidinu.

Piperacilin (Tazocin, Wyeth Laboratories UK, Velká Británie) byl u všech pacientů použit k profylaxi bakteriální infekce, další terapie byla upravena dle výsledku mikrobiologických vyšetření. Pouze u pacientů s cystickou fibrózou kolonizovaných rezistentními kmeny *Pseudomonas aeruginosa* či *Burkholderia cepacea* byly aplikovány předem připravené kombinace antibiotik.

Diagnóza a léčba rejekce

Transbronchiální biopsie byla prováděna u každého pacienta 1.3.6.12. měsíc po transplantaci. Další transbronchiální biopsie jsou prováděny při každém zhoršení klinického stavu k diferenciální diagnóze mezi akutní rejekcí či infekční komplikací a posouzení efektu léčby akutní rejekce po 3-6týdnech.

Akutní rejekce byla ve všech případech diagnostikována histologicky a hodnocena podle standardních kritérií Mezinárodní organizace pro transplantace srdce a plic (ISHLT). Epizoda akutní rejekce > A1 byla léčena aplikací methylprednisolonu i.v. v dávce 10mg/kg po dobu 3 dnů.

Funkční vyšetření plic bylo prováděno každý 1.-2. týden po transplantaci po dobu 3 měsíců a dále při dobrém klinickém stavu minimálně po 4 týdnech. Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) stadium 1 byl stanoven podle kritérií ISHLT. Po transbronchiální biopsii k vyloučení jiné příčiny byla zvýšena udržovací imunosuprese ev. aplikace methylprednisolonu či cytolytické léčby.

Diagnóza a léčba CMV infekce

U všech pacientů bylo rutinně prováděno virologické vyšetření nejprve každý týden a dále ve stejných intervalech jako funkční vyšetření plic a při každém klinickém zhoršení stavu. Hodnocena byla antigenemie a v od roku 2003 PCR CMV. Infekce byla léčena intravenózní aplikací gancicloviru po dobu minimálně 14 dní s následným perorálním podáváním valgancicloviru.

Statistická analýza

K hodnocení diskrétních veličin byl použit chí-kvadrát test (resp. chí-kvadrát test s Yatesovou korekcí), pro spojitě veličiny byl použit t-test nebo Mann-Whitneyho pořadový test.

K odhadu křivek přežívání byla použita Kaplan-Meyerova metoda a jejich shoda byla testována log-rank testem. Všechny užití testy byly dvoustranné a jako statisticky významnou bereme hladinu významnosti menší než 5%. K výpočtům byl použit statistický software SYSTAT (SPSS Inc.).

Výsledky

Bylo hodnoceno 25 konsekutivních transplantací u 25 pacientů, z toho 14 mužů a 11 žen. V této skupině bylo provedeno 14 jednostranných transplantací a 11 bilaterálních sekvenčních transplantací plic. Žádný výkon nebylo třeba provést v mimotělním oběhu.

Demografická data obou skupin pacientů zařazených do studie byly dobře srovnatelné (Tabulka 2). Jediným statisticky signifikantním rozdílem byla doba studené ischémie pro 1. plíci, která byla kratší pro skupinu, u které byl aplikován daclizumab (skupina 2) jako indukční imunosupresivum (255 (175-395)min vs 195 (150-255)min, p value 0,033). Doba studené ischémie však nikdy nepřesáhla běžně tolerovanou dobu studené ischémie 6-8 hodin. Skupiny se nelišily rizikem CMV infekce,

Tabulka 2	Skupina 1 ATG	Skupina 2 Daclizumab	p value
Věk - průměr±s.d.	40±15.0	46±11.4	0.262 ¹
Pohlaví - n			
Muži	6	8	0.562 ²
Ženy	6	5	
Transplantace plic - n			
Jednostranná Tx plic	7	7	0.821 ²
Bilaterální Tx plic	5	6	
Studená ischemie pro 1. plíci- medián (minimum, maximum) (min)	255 (175, 395)	195 (150, 255)	0.033 ³
Studená ischemie pro 2. plíci – medián (minimum, maximum) (min)	370 (275, 426)	342 (270, 360)	0.360 ³
CMV mismatch - n	3	2	0.920 ²
Follow up (měsíce) - medián (minimum, maximum)	39 (0, 46)	18 (0, 31)	0.082 ³

¹ označuje t-test

² označuje χ^2 -test

³ označuje M-W test je Mann-Whitney test

Tabulka 2: Charakteristika pacientů v obou skupinách a jejich srovnání

Diagnózy, pro která byla transplantace indikována, jsou demonstrovány v Tabulce 3.

Byly hodnoceny krátkodobé výsledky, které charakterizuje doba umělé plicní ventilace, délka pobytu na anesteziologicko-resuscitačním oddělení a celková doba první hospitalizace. Rozdíly v obou skupinách nebyla statisticky významná (Tabulka 4).

Tabulka 3	Skupina 1 ATG	Skupina 2 Daclizumab	p value
Diagnóza – n			
CHOPN	1	5	0.335 ²
PF	6	5	
CF	4	2	
Ostatní	1	1	

CHOPN-chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, PF-plicní fibróza, CF-cystická fibróza

Tabulka 3: Indikace k transplantaci v jednotlivých skupinách a jejich porovnání

Tabulka 4	Skupina 1 ATG	Skupina 2 Daclizumab	p value
Doba umělé plicní ventilace medián (minimum, maximum)	5 (2, 117)	7 (2, 22)	0.784 ³
Pobyt na ARO medián (minimum, maximum)	6 (2, 130)	7 (5, 26)	0.238 ³
Doba hospitalizace Medián (minimum, maximum)	30 (2, 130)	25 (7, 51)	0.496 ³

ARO-anesteziologicko-resuscitační oddělení

Tabulka 4: Krátkodobé výsledky a jejich porovnání
V obou skupinách byly hodnoceny infekční epizody.

Za závažné bakteriální infekce jsme považovali pozitivní hemokultury s odpovídajícím klinickým obrazem a bronchopneumonie, z virových infekcí CMV infekci a nemoc a hepatitidu B (jiné typy virových onemocnění jsme neprokázali). Z mykotických onemocnění jsme za závažnou hodnotili pozitivní hemokulturu a u jednoho pacienta po jednostranné transplantaci pro plicní fibrózu ve skupině 2 se objevil aspergilom v nativní plíci.

Ve skupině 1 bylo zachyceno 5 epizod virových infekcí, 5 epizod bakteriálních infekcí a 2 epizody mykotických infekcí u 10 pacientů, pouze u 2 pacientů ve skupině 1 nedošlo k rozvoji žádné infekční komplikace během sledovaného období.

Velmi vážnou komplikací u pacientů ve skupině byl rozvoj CMV infekce rezistentní na ganciclovir. Zajímavé je, že ani jeden z těchto dvou pacientů nepatřil do rizikové skupiny pacientů, oba pacienti byli před transplantací CMV pozitivní a dostali CMV pozitivní štěp.

Ve skupině 2 byly zachyceny 3 epizody virové infekce, 3 epizody bakteriálních infekcí a 1 epizoda mykotické infekce u 6 pacientů.

U 7 pacientů ve skupině 2 nedošlo k rozvoji infekčních komplikací během sledovaného období.

U žádného pacienta nedošlo k rozvoji CMV infekce rezistentní na ganciclovir.

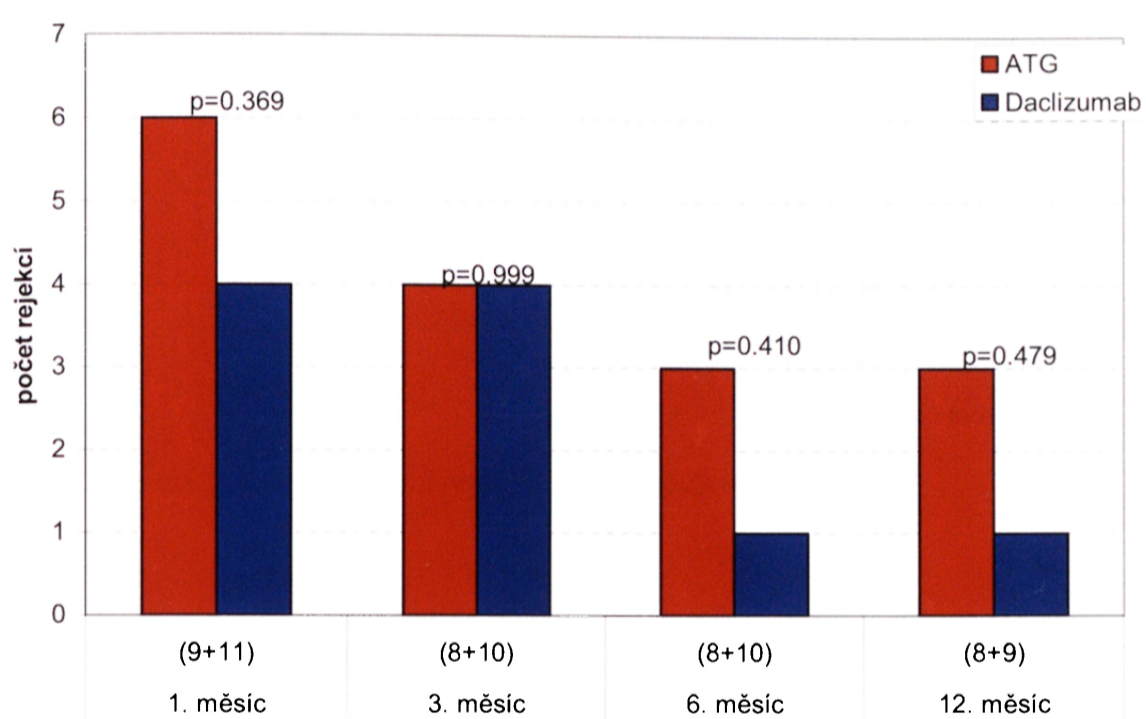
Přestože počet infekčních epizod a pacientů s rozvinutou infekční komplikací byl vyšší ve skupině 1, rozdíl mezi oběma skupinami nedosáhl statistické významnosti, proto nebyla dále prováděna analýza lokalizace a typu infekce (Tabulka 5).

Tabulka 5	Skupina 1 ATG	Skupina 2 Daclizumab	p value
Infekční komplikace během 1. roku			
Ano	10	6	0.346 ²
Ne	2	7	

Tabulka 5: Infekční komplikace a jejich porovnání

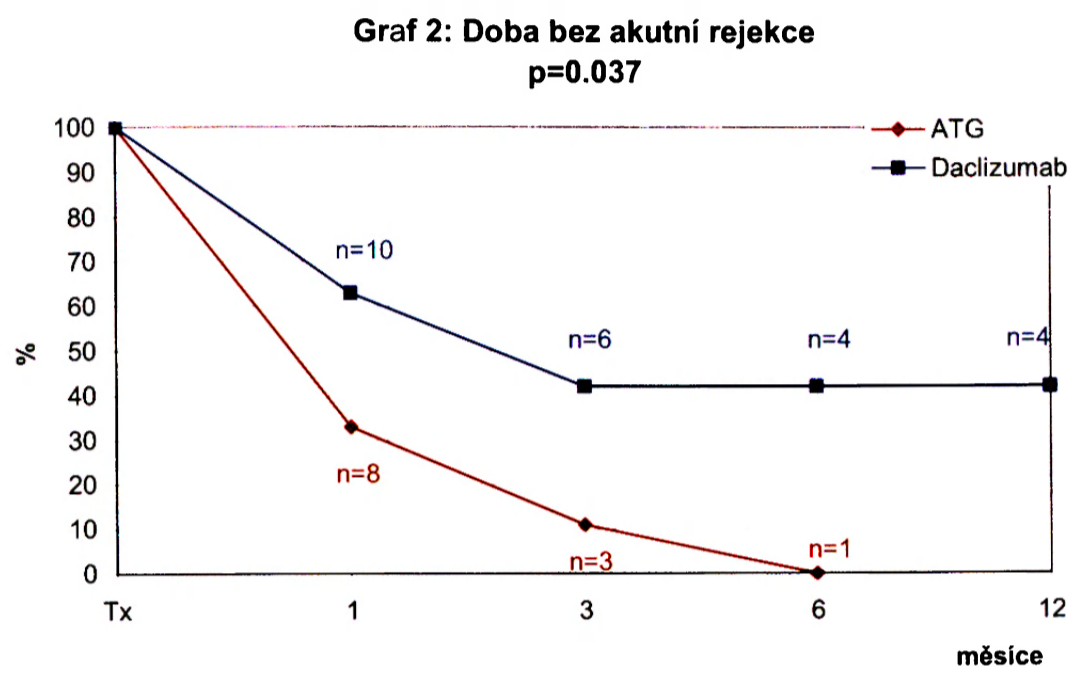
při hodnocení počtu rejekčních epizod, které byly všechny prokázány histologicky a přesahovaly stupeň A1, v jednotlivých časových obdobích podle protokolu transbronchiálních biopsií, byl prokázán stejný výskyt rejekčních epizod ve 3. měsíci u skupiny 1 a 2 a vyšší výskyt rejekčních epizod ve skupině 1 v 1., 6. a 12. měsíci. Tyto rozdíly však ani v jednom časovém období nedosáhly hladiny statické významnosti (Graf 1).

Graf 1: Výskyt epizod akutních rejekcí



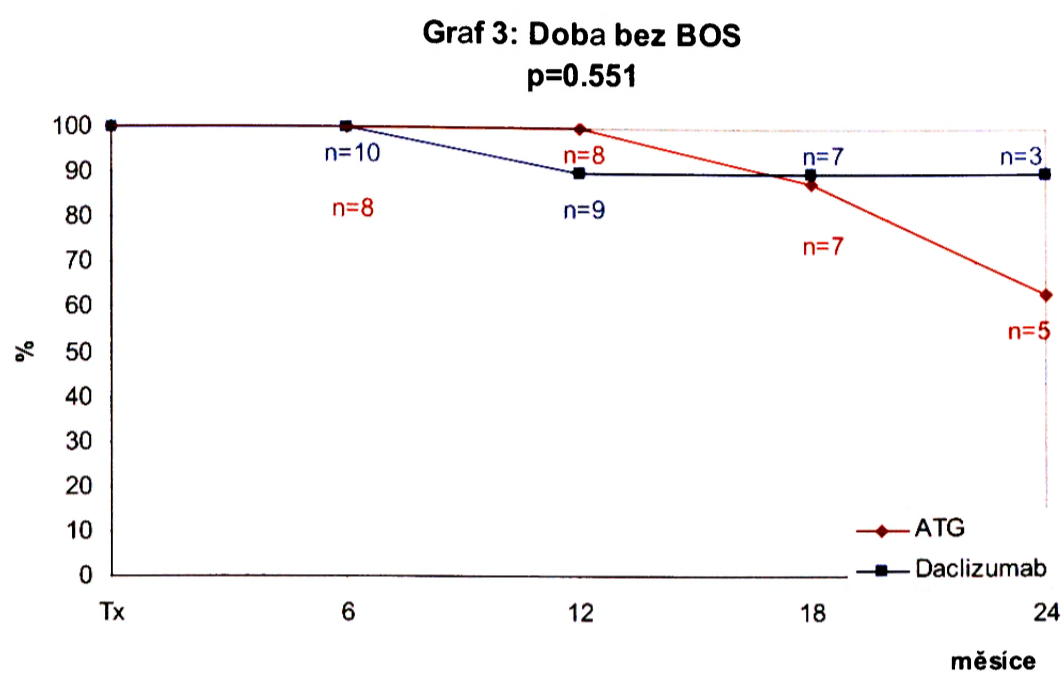
Graf1. Výskyt epizod akutních rejekcí hodnocených na základě výsledků transbronchiálních biopsií plic

Naopak doba bez epizody akutní rejekce byla výrazně delší ve skupině 2 u pacientů léčených daclizumabem a tento rozdíl byl statisticky signifikantní $p=0.037$ (Graf 2).



Graf 2: Doba do 1. epizody akutní rejekce po transplantaci

Dále nebyl prokázán žádný rozdíl v době bez rozvoje bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) v obou skupinách $p=0,551$ (Graf 3).

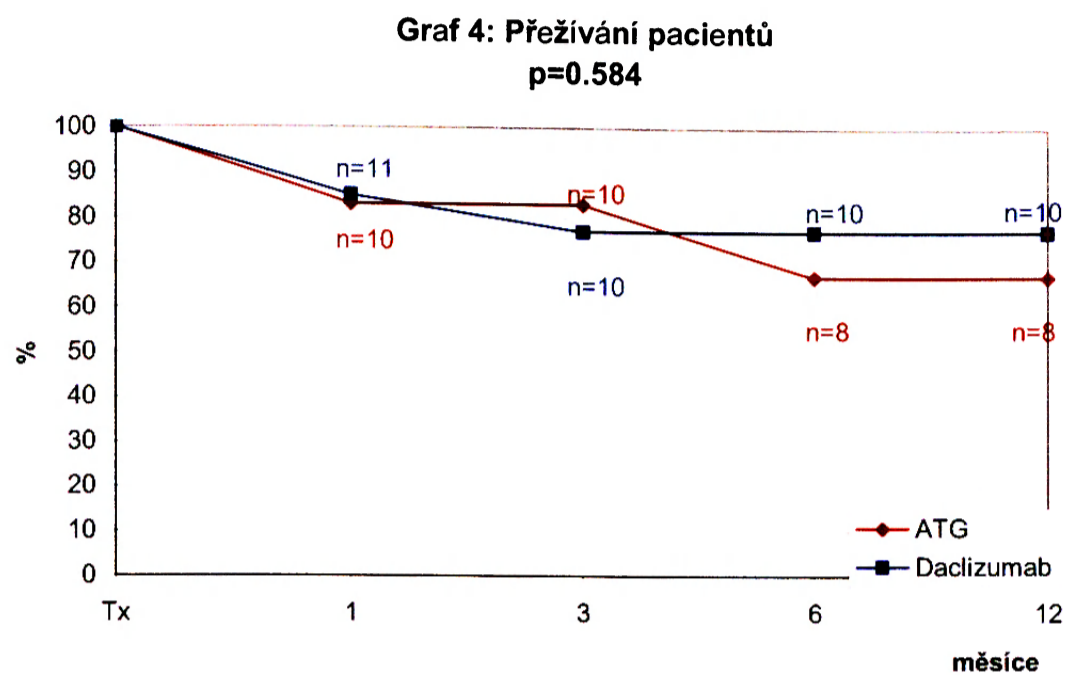


Graf 3: Doba bez BOS. Graf hodnotí dobu do rozvoje BOS od transplantace

Rovněž přežívání pacientů se významně v obou skupinách nelišilo. Ve skupině 1 během sledovaného období zemřeli 4 pacienti (2x dysfunkce štěpu, ischemicko-reperfúzní poškození, 2x infekční komplikace). Ve skupině 2 došlo k úmrtí u 3 pacientů (2x dysfunkce štěpu, ischemicko-reperfúzní poškození, 1x infekční komplikace). U žádného pacienta nebyla příčinou úmrtí akutní či chronická rejekce.

Ve skupině 1 byla doba přežívání v 1., 3. měsíci a v 1. roce byla 83%, 83% a 67%. Ve skupině 2 byla doba přežívání ve stejných časových obdobích 85%, 77% a 77%.

Přežívání pacientů je znázorněno v Grafu 4.



Graf 4: Přežívání pacientů po transplantaci plic podle užitého preparátu k indukční terapii

U žádného pacienta z hodnoceného souboru nedošlo k rozvoji lymfoproliferativního onemocnění. Ve skupině 1 jsme nezaznamenali v souvislosti s aplikací ATG rozvoj anafylaktického šoku, jiné projevy alergické reakce, kožní reakce či třesavku. Rovněž nedošlo k rozvoji neutropenie u žádného pacienta, nejvýraznější komplikací byl rozvoj trombocytopenie u 9 pacientů (75%). Jako trombocytopenie byl hodnocen pokles trombocytů $< 100.000 \text{ mm}^3$. Ve skupině 2 nebyly zaznamenány žádné vedlejší nežádoucí účinky v souvislosti s aplikací daclizumabu.

Diskuse

Studie hodnotí zkušenosti jednoho centra s dvěmi protokoly imunosupresivní terapie, které se liší typem užitého preparátu k indukční terapii u 25 konsekutivních transplantací plic u 25 pacientů.

Obě skupiny byly dobře srovnatelné ve všech parametrech, jediným rozdílem byla statisticky významně delší doba studené ischémie pro první plíci ve skupině 1, pro druhou plíci v případě bilaterálních transplantací se již čas studené ischémie

významně neliší. Podle dat registru Mezinárodní společnosti pro transplantace srdce a plic (ISHLT) není doba studené ischemie významný faktor pro mortalitu v prvním roce, proto můžeme obě skupiny z hlediska cílů této studie hodnotit jako srovnatelné [2]. Všechny výkony, následná péče, strategie imunosupresivní a protinfekční terapie byla vedena jedním týmem, proto i z tohoto hlediska jsou data srovnatelná i při chybějící randomizaci.

Naším předpokladem před zahájením studie bylo, že užívání daclizumabu bude spojeno s menším počtem nežádoucích účinků a chtěli jsme zhodnotit jeho vliv na krátkodobé a dlouhodobé výsledky po transplantaci plic, na počet infekčních epizod a hlavně vliv daclizumabu na četnost akutních rejekčních epizod a rozvoj BOS v porovnání s ATG.

V řadě studií byl prokázán efekt cytolytické indukční terapie v redukci počtu akutních rejekčních epizod po transplantaci solidních orgánů. U pacientů s ledvinými štěpy vedlo podávání monoklonálních protilátek vůči IL-2 receptoru v průběhu prvních týdnů po transplantaci v porovnání s konvenční imunosupresí k poklesu výskytu epizod akutní rejekce, aniž by byla pozorována zvýšená toxicita a/nebo větší výskyt bakteriálních nebo virových infekcí [9-11]. U pacientů se srdečními štěpy vedlo sice podání pěti dávek daclizumabu v porovnání se standardním režimem, zahrnujícím CSA, MMF a steroidy, ke snížení výskytu akutní rejekce, příznivý účinek však byl pozorován hlavně v průběhu prvních tří měsíců po transplantaci [12].

Na pacienty s plicními štěpy zaměřili svou čtyřletou prospektivní studii BROCK a kol. [13] – účastnilo se jí 87 příjemců plicních štěpů, kteří byli rozděleni do tří skupin: v první byl podáván preparát OKT3, ve druhé ATG a ve třetí daclizumab. Po dvou letech nebyly pozorovány rozdíly v absenci akutní rejekce nebo BOS, ani odlišné hodnoty přežití. U pacientů, jimž byl aplikován OKT3 (n=30), byl konstatován významně vyšší výskyt infekcí, zejména bakteriálních; tento rozdíl se stal významným pouze 2 měsíce po transplantaci [13]. GARRITY a kol. [14] retrospektivně porovnávali výskyt akutní rejekce u 27 pacientů s indukční terapií daclizumabem s jejím výskytem v historické kontrolní skupině 34 pacientů bez indukční terapie, jimž se podávaly tacrolimus, azathioprin a steroidy. 6 měsíců po transplantaci byla konstatována u 82 % pacientů absence rejekce, v porovnání s pouhými 52 % v kontrolní skupině. Vyšší výskyt infekce nebyl pozorován [14]. Existuje pouze jediná prospektivní randomizovaná studie s účastí jednoho

klinického centra, zabývající se porovnáním ATG indukční terapie s pouze konvenční terapií (CSA, AZA, Steroidy) u 44 pacientů po jednostranné nebo oboustranné transplantaci plic. Indukční terapie spočívala v aplikaci ATG v dávce 1.5 mg/kg/den po dobu 3 dnů. Výskyt biopsicky prokázané rejekce (alespoň stupně A2) dosahoval po jednom roce v ATG skupině 23 %, zatímco v kontrolní skupině představoval 55 %. Kromě toho byl v indukční skupině po třech letech pozorován nesignifikantní pokles výskytu BOS. Výskyt potransplantačních infekcí a novotvarů se v obou skupinách nelišil a přežívání pacientů bylo po jednom roce a dvou letech sledování identické [15]. Tyto výsledky jsou ve shodě s předchozí retrospektivní studií, podle níž může ATG indukce vést k poklesu výskytu akutní rejekce, aniž by se tato skutečnost projevila v průvodním zlepšení délky přežívání [16].

Existují určité důkazy, že indukční terapie po transplantaci může omezit výskyt epizod akutní rejekce a oddálit je, a stejně tak vést k poklesu incidence rejekce chronické. Naneštěstí nejsou k dispozici rozsáhlé prospektivní randomizované kontrolované klinické studie k přesvědčivému stanovení přínosů indukční terapie v porovnání s konvenční imunosupresí a komparativnímu posouzení různých látek používaných při indukci. Pokud jde o indukci pomocí monoklonální protilátky vůči IL-2 receptoru, její posouzení vyžaduje ještě více údajů. Je třeba rovněž zdůraznit, že v současné době nic nenasvědčuje tomu, že by se mělo od indukční terapie po transplantaci plic upustit.

Krátkodobé výsledky byly hodnoceny porovnáním doby ventilace, délkou pobytu na ARO a dobou hospitalizace. Ani v jednom s těchto hodnocených parametrů nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl, nelze tedy dle našich zkušeností prokázat benefit užití jednoho z hodnocených preparátů pro krátkodobé výsledky po transplantaci plic. Tento závěr je ve shodě s prospektivní studií BROCKa a kol. srovnávající vlastnosti OKT3, ATG a daclizumab u pacientů po transplantaci plic, kde rovněž nebyl prokázán vliv užití preparátu k indukční terapii na krátkodobé výsledky [13].

Základním rizikem užití indukční imunosupresivní terapie a zvoleného preparátu je rozvoj infekčních komplikací, které jsou obávanou a nejčastější příčinou ovlivňující morbiditu a mortalitu po transplantaci plic. V hodnocení našeho souboru byl prokázán pouze nesignifikantně větší výskyt infekčních komplikací ve skupině

pacientů léčených ATG. Nepodařilo se nám tak potvrdit závěry studie BROCKa a kol. [13], kde ve skupině pacientů užívajících daclizumab byl v prvním roce prokázán nižší výskyt infekčních komplikací, nedošlo k rozvoji žádné mykotické komplikace a byl zachycen nižší počet virových infekcí. Ačkoli rovněž v naší skupině léčené daclizumabem byl vyšší výskyt pacientů, u kterých nedošlo k rozvoji žádné infekční komplikace. Tento rozdíl však nedosáhl hladiny statistické významnosti.

Ve skupině pacientů užívajících daclizumab nebyl žádný pacient, u kterého by došlo k rozvoji CMV infekce rezistentní na ganciclovir, naopak dva pacienti s touto komplikací byli zachyceni ve skupině užívající ATG. Nezaznamenali jsme tedy stejnou zkušenost jako Bhorade SM a kol., v jejichž studii bylo prokázáno vyšší riziko rozvoje CMV infekce rezistentní na ganciclovir než po jiných transplantacích solidních orgánů. Obzvláště vyšší riziko bylo ve skupině pacientů léčených daclizumabem. ATG v této studii aplikován nebyl [17].

Tyto závěry a naše zkušenosti potvrzují oprávněnost velmi agresivních profylaktických režimů zvláště proti CMV infekci, která stále zůstává aktuálním problémem a vážným nebezpečím po transplantaci plic.

Naše zkušenosti nepotvrdili signifikantní rozdíl v počtu akutních rejekčních epizod mezi jednotlivými skupinami, i když ve skupině pacientů léčených ATG byl kromě hodnoceného období ve 3. měsíci, kdy počet rejekcí byl stejný, počet biopsicky verifikovaných rejekčních epizod vždy vyšší. Tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní.

Rovněž nebyl prokázán žádný rozdíl v době nástupu BOS mezi jednotlivými skupinami. Naopak statisticky významně delší byla doba bez epizody akutní rejekce ve skupině pacientů léčených daclizumabem. Tento fakt, kdy na jedné straně nebylo dosaženo významného rozdílu v počtu akutních rejekcí v delším hodnoceném období a na druhé straně doba bez akutní rejekce byla signifikantně delší ve skupině s daclizumabem, otevírá otázku schématu dávkování daclizumabu a mohl by být argumentem pro dlouhodobější podávání, než jaké bylo zvoleno v našem protokolu, kdy jsme zvolili jeden z možných režimů podávání – 2mg/kg v den 0 a 1mg/kg v den 5. K volbě tohoto protokolu jsme se rozhodli na základě zkušeností u pacientů po transplantaci srdce a pro

ekonomickou výhodnost tohoto protokolu, proti standardně doporučenému podávání daclizumabu 1mg/kg v den 0 a čtyři následující dávky po 2 týdnech [18]. Pro potvrzení tohoto předpokladu by byla zapotřebí studie porovnávající různě dlouhodobá schémata dávkování daclizumabu.

Vedle daclizumabu je k dispozici podobná monoklonální protilátka blokující interleukin 2-receptor basiliximab. Hlavní klinický rozdíl je větší afinita basiliximabu, která by měla být kompenzována vyšším dávkováním daclizumab. Bezpečnost dvou-dávkového režimu basiliximabu byla prokázána ve studiích u pacientů po transplantaci ledvin. Dále byla prokázána vliv současného podávání MMF, který prodlužuje účinek basiliximabu zpomalením jeho clearance a prodloužením saturace CD25. Z farmakologického hlediska však není důvod proč by se interakce daclizumabu s MMF měla lišit. Ve studii HACHEMa a kol. [19] byl porovnán efekt basiliximabu s efektem ATG u pacientů po transplantaci plic. Indukce pomocí ATG byla spojena se signifikantně nižším výskytem epizod akutních rejekcí a rozvojem BOS bez signifikantního rozdílu v incidenci cytomegalovirové infekce. Jako důvod, proč nebylo dosaženo podobně příznivých výsledků s užitím monoklonální protilátky jako ve studii BROCKa [13], autoři zvažují volbu preparátu a jejich rozdílné farmakologické vlastnosti, kdy při dlouhodobém podávání daclizumabu (1 mg/kg v den 0 a další 4 dávky každých 14 dní) trvá saturace IL-2 receptoru 120 dní basiliximab saturuje receptor pouze na dobu 50 dní [20]. Pro potvrzení tohoto předpokladu chybí srovnávací studie těchto dvou monoklonálních protilátek.

Stejně jak neovlivnil druh preparátu užitého k indukční terapii krátkodobé výsledky, stejně tak nedošlo k ovlivnění přežívání pacientů v jednotlivých skupinách během sledovaného období. V obou skupinách bylo přežívání srovnatelné s daty registru ISHLT [2].

V žádné skupině nebyl zachycen rozvoj lymfoproliferativního onemocnění či jiné malignity [21-23]. Nemůžeme tak z vlastních zkušeností potvrdit předpokládanou obavu vyššího výskytu malignit u pacientů užívajících indukční terapii.

Ve prospěch daclizumabu svědčí bezpečnost jeho podávání, kdy jsme v našem souboru nezaznamenaly žádné komplikace a nežádoucí účinky. Na rozdíl ve skupině pacientů léčených ATG častou komplikací byla trombocytopenie, která mohla potencovat či způsobit koagulační poruchy, vedoucí ke krvácení.

Závěr

- Daclizumab představuje bezpečnou a účinnou formu indukční imunosupresivní terapie
- Preparát zvolený k indukční imunosupresivní terapii neovlivnil krátkodobé ani dlouhodobé výsledky
- Preparát zvolený k indukční imunosupresivní terapii neovlivnil incidenci akutní rejekce a BOS
- Daclizumab může při dvou-dávkovém podávání prodloužit období bez akutní rejekce ve srovnání s ATG
- Rozdíl v incidenci infekčních komplikací nebyl signifikantní
- S aplikací daclizumabu nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky

- Závěry studie nás opravňují v dalším užití monoklonální protilátky daclizumabu jako indukčního agens u pacientů po transplantaci plic, k zamyšlení je zavedení vícedávkového podávání daclizumabu k prodloužení saturace IL-2 receptoru a tak k ještě výraznějšímu prodloužení doby bez akutní rejekce s končným signifikantním snížením incidence akutní rejekce a v důsledku incidence BOS.

Literatura

1. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg.* 1990 Sep;212(3):249-55; discussion 255-6. Review.
2. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Aug;24(8):956-67.

3. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Induction therapy with anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 1999;4:312–317.
4. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1771–1777.
5. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. *Transplantation* 1995;60:1220–1224.
6. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 1999;230:362–371.
7. Norman DJ, Kahana L, Stuart FJ et al. A randomised clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:44-50
8. Abramowicz D, Goldman M. The use of OKT3 in clinical transplantation. In: *Monoclonal antibodies in transplantation*. Rg Landes Co., Austin, Texas 1995:99-135
9. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999;67:276–284.
10. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 1999;67:110–115.
11. Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:161–

- 165.
12. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. 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.
 13. Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1282–1290.
 14. Garrity ER, Villanueva J, Borhade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71:773–777.
 15. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest* 1999;116:127–133.
 16. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, et al. Acute rejection of lung allografts with various immunosuppressive protocols. *Ann Thorac Surg* 1992;54:846–851.
 17. Borhade SM a kol Lurain NS, Jordan A, Leischner J, Villanueva J, Durazo R, Creech S, Vigneswaran WT, Garrity ER. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Dec;21(12):1274-82.
 18. Joyal D, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N. Early experience with two-dose daclizumab in the prevention of acute rejection in cardiac transplantation. *Clin Transplant*. 2004 Oct;18(5):493-6.
 19. Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, Trulock EP. A comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction agents after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1320-6.
 20. Kircher B, Latzer K, Gastl G, Nachbaur D. Comparative in vitro study of the immunomodulatory activity of humanized and chimeric anti-CD25 monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol*. 2003 Dec;134(3):426-30.
 21. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin

- induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844-51.
22. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6):1050-5.
 23. Duvoux C, Pageaux GP, Vanlemmens C et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation*. 2002 Oct 27;74(8):1103-9.

4. Neurotoxická cyklosporinu u pacienta po bilaterální transplantaci plic pro cystickou fibrózu.

Abstrakt

Cyklosporin je stále široce užívané imunosupresivum k prevenci rejekce u transplantace solidních orgánů. Jeho užití může být však spojeno s řadou neurotoxických účinků. Podáváme zprávu o 33-letém pacientovi po bilaterální transplantaci plic pro cystickou fibrózu, u kterého došlo k rozvoji vážných neurologických příznaků až hlubokého komatu v souvislosti s aplikací cyklosporinu během současného podávání vysokých dávek methylprednisolonu při léčbě akutní rejekce. Po vysazení cyklosporinu došlo k rychlé a kompletní úpravě klinického stavu, rovněž k úplné rezoluci patologických změn, prokázaných na magnetické rezonanci mozku. Cyklosporin byl úspěšně nahrazen tacrolimem a další průběh byl u pacienta dlouhodobě bez komplikací.

Úvod

Cyklosporin A (CSA) je dnes široce používané imunosupresivum, které počátkem 80. let umožnilo rozvoj orgánových transplantací a dlouhodobé přežívání pacientů po těchto výkonech.

Vedle tacrolimu, mykofenolát mofetilu a steroidů patří stále cyklosporin mezi základní kameny imunosupresivní terapie po transplantaci plic. Aplikace cyklosporinu je však spojena s řadou nežádoucích účinků, mezi které rovněž patří široké spektrum neurotoxických projevů.

Zprávy o těžkých projevech neurotoxicity byly popsány po transplantaci všech solidních orgánů a kostní dřeně, údaje o tomto typu komplikací po transplantaci plic jsou velmi raritní.

Kasuistika

33-letý pacient s cystickou fibrózou byl indikován k transplantaci plic pro terminální fázi respirační insuficience, zhoršující se výživový stav a opakované infekční komplikace při kolonizaci multirezistentní *Burkholderia cepacea*. Předoperační neurologické a psychologické vyšetření neprokázalo žádný patologický nález. Byla provedena bilaterální sekvenční transplantace plic, pro peroperační hypoxemii a oběhovou nestabilitu bylo nutno provést výkon v mimotělním oběhu. Pooperační průběh byl bez zásadních komplikací, nedošlo k rozvoji vážného reperfučního edému a pacient byl 3. pooperační den extubován. Peroperačně před obnovením perfúze štepů byl aplikován 1 gram methylprednisolonu, od 1. pooperačního dne byl zahájen indukční imunosupresivní režim ATG v dávce 2,5 mg/kg po dobu 3 dnů s dobrou tolerancí a od 1. dne byl rovněž nasazen cyklosporin, mykofenolát mofetil a methylprednisolon v sestupných dávkách. Hladiny CSA byly stabilní a nikdy nepřesáhly 380 ng/ml (250-380 ng/ml) a renální funkce byly zcela v normě.

Pacient byl dosud zcela bez neurologické symptomatologie.

15. pooperační se náhle objevila dušnost s poklesem PaO₂, pacient neměl žádné známky infekční komplikace. Pacient byl indikován k bronchoskopii a transbronchiální biopsii a byla tak morfoloicky verifikována akutní rejekce grade A2-3. Standardně byl aplikován puls steroidů v dávce 10 mg/kg po dobu tří dnů s velmi dobrým efektem a obnovou funkce štepů.

17. pooperační den si pacient začal stěžovat na poruchu vidění, bolesti v okolí očí a vertigo. Následující den se přidává výrazná zmatenost, pacient je dezorientovaný, bradypsychický a somnolentní, nadále se prohlubuje porucha zraku až k slepotě. Stav postupně progredoval v těžké koma bez reakce na bolest. Ostatní vitální funkce byly nadále plně zachovány, pacient byl zcela kardiopulmonálně kompenzován s dobrými hepatorenálními funkcemi.

Byla provedena lumbální punkce k vyloučení neuroinfekce jako komplikace epidurálního katetru zavedeného k pooperační analgezií.

Na MR mozku byla popsána mapovitá ložiska hypodenzit v obou thalamech, oboustranně frontálně a okcipitálně, multifokálních symetrických kortiko-subkortikálních patologických změn, navíc nález obdobných změn v mozečku.

Po vyloučení jiných příčin byl stav hodnocen jako možný důsledek neurotoxicity cyklosporinu, který byl proto vysazen. Do 36 hodin po jeho vysazení došlo

k rychlému zlepšení stavu s návratem plné kvality vědomí a normálního neurologického nálezu. V kombinaci imunosupresiv byl cyklosporin nahrazen tacrolimem s velmi dobrou tolerancí. Během celé události se hladiny cyklosporinu pohybovaly mezi 250-320ng/ml, pacient měl normální serové hladiny cholesterolu, triglyceridů, magnézia, ledvinné a jaterní funkce byly zcela v normě. Pacient neměl hypertenzi.

Kontrolní MR mozku po třech měsících prokázaly plnou reverzibilitu dříve zobrazených patologických změn (Obr 1a-5b).

Další průběh hodnocen 30 měsíců po transplantaci byl nekomplikovaný, bez rozvoje dalších neurotoxických komplikací.

Diskuse

Výskyt neurotoxicity cyklosporinu je v literatuře udáván od 10%-28% u pacientů po transplantaci solidních orgánů (1,2), závažnější projevy se vyskytují u 5% transplantovaných pacientů a nejčastěji po transplantaci jater (1,3,4). Zprávy o neurotoxických komplikacích po transplantacích plic jsou velmi raritní (5,6,17). Mírné neurotoxické příznaky jako bolesti hlavy, třes, neuralgie a periferní neuropatie jsou časté, mohou se však vyvinout i těžší až velmi vážné symptomy jako poruchy zraku, kortikální slepota, křeče až koma (1,4). Pacienti mohly užívat CSA několik měsíců až let než se objevily první neurotoxické příznaky (7).

Patofyziologický mechanismus neurotoxicity cyklosporinu nebyl dosud zcela objasněn. Předpokládá se, že inhibice kalcineurinu, která je principem imunosupresivního účinku CSA, je i mechanismem neurotoxicity (8).

Zdá se, že řada přidružených faktorů může predisponovat pacienty k rozvoji neurotoxických symptomů spojených s léčbou cyklosporinem. Některé z těchto faktorů jsou pokročilé jaterní selhání, hypocholesterolemie (9,10), hypertenze (8), i.v. aplikace cyklosporinu (9,10), vysoké hladiny CSA (4), hypomagnesemie (11) a aplikace dalších léků, které inhibují metabolismus CSA např. vysoké dávky methylprednisolonu (12).

Jediným z těchto faktorů, který se vyskytoval u našeho pacienta, byla současná aplikace vysokých dávek methylprednisolonu při léčbě akutní rejekce.

Neurotoxické projevy ovlivňují kvalitu života , ale i morbiditu a mortalitu po transplantaci a ne vždy jsou tyto příznaky reverzibilní. U pacientů s přetrvávajícími neurotoxickými symptomy byly zaznamenány i horší dlouhodobé výsledky (2,13).

Jelikož patogeneze neurotoxicity cyklosporinu není ještě plně pochopena, je proto obtížná prevence těchto vedlejších účinků.

Prvním krokem v léčbě vážných projevů neurotoxicity cyklosporinu by mělo být jeho vysazení, korekce iontové dysbalance a hypertenze (14). Ve většině případů tento postup vede k rezoluci symptomů, ale bohužel není úspěšný u všech pacientů (13).

Je třeba včas rozpoznat a léčit vážnější příznaky neurotoxicity, protože prolongovaná aplikace cyklosporinu může vést k ireverzibilním důsledkům (13). Protože řada příznaků je spojena s vysokými sérovými hladinami cyklosporinu, jejich monitorace má velký význam. Neurotoxický efekt může být způsobem metabolity CSA, které mohou přestupovat hematoencefalickou bariéru a jejich vysoké hladiny byly nalezeny v mozkomíšním moku (14).

Klinické podezření na těžké projevy neurotoxicity cyklosporinu mohou podpořit zobrazovací vyšetření, největší význam má magnetická rezonance mozku, což se potvrdilo i u našeho pacienta (15). Je doporučeno provést MR mozku co nejdříve po vyjádření podezření na neurotoxické příznaky spojené s aplikací CSA (13,16). MR je rovněž podle našeho názoru vhodná k monitoraci vývoje a event. rezoluce patologických změn (Obr.1a-5b).

Po vysazení CSA k udržení dostatečné úrovně imunosuprese je možno jej nahradit tacrolimem, který byl u našeho pacienta velmi dobře tolerován a projevy neurotoxicity se již neobjevily. Ale i s aplikací tacrolimu mohou být spojeny neurotoxické příznaky stejného charakteru jako u cyklosporinu(10,17).

Závěr

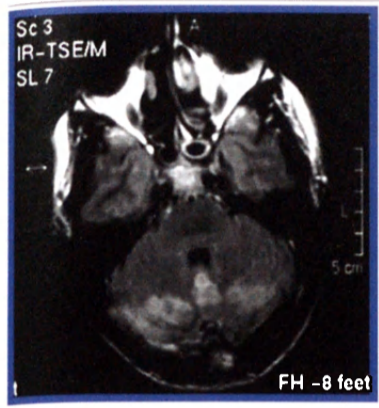
Neurotoxita spojená s užitím cyklosporinu má významný vliv na morbiditu po orgánových transplantacích. U všech neurologických příznaků, které nelze vysvětlit jinou příčinou, by měla být zvážena. Ve většině případů jsou příznaky CSA neurotoxicity plně reverzibilní po redukci dávky či úplném vysazení cyklosporinu, existují ale popsané příznaky ireverzibilních změn či dokonce fatálních neurologických komplikací.

Případ našeho pacienta po bilaterální transplantaci plic potvrzuje možnost rozvoje těžkých projevů neurotoxicity CSA i při nízkých sérových hladinách, možný vliv současné aplikace vysokých dávek methylprednisolonu na rozvoj cyklosporinové neurotoxicity při léčbě akutní rejekce, velmi dobrou diagnostickou hodnotu magnetické rezonance, možnost úplné reverzibility změn dokumentované klinicky a na magnetické rezonanci a možnost terapeutického vysazení cyklosporinu a jeho náhradu tacrolimem.

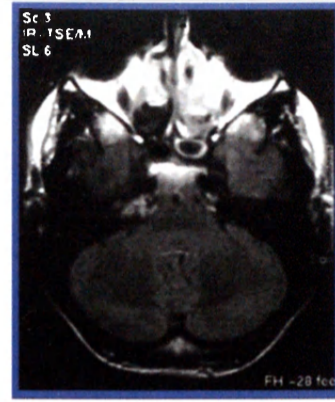
Literatura

1. Walker RA, Brochstein JA (1988) Neurologic complications of immunosuppressive agents. *Neurol Clin* 6:261-278
2. Esterl RM, Gupta N, Garvin PJ (1996) Permanent blindness after cyclosporin neurotoxicity in a kidney-pancreas transplant recipients. *Clin Neuropharmacol* 19:259-266
3. Aksamit AJ, de Groen PC (1995) Cyclosporine-related leukoencephalopathy and PML in a liver transplant recipient. *Transplantation* 60: 874-876
4. Berden JH, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A (1985) Severe central system toxicity associated with cyclosporin. *Lancet* 1: 219-220
5. Nussbaum ES, Maxwell RE, Bitterman PB, Hertz MI, Bula W, Latchaw RE (1995) Cyclosporine A toxicity presenting with acute cerebellar edema and brainstem compression. Case report. *J Neurosurg*;82(6):1068-70.
6. Wong M, Mallory GB Jr, Goldstein J, Goyal M, Yamada KA. Neurologic complications of pediatric lung transplantation *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1542-9.
7. Weige-Liissen, Gerhartz HH (1994) Late onset neurotoxicity with cyclosporine . *Lancet* 343:293
8. Sander M, Lyson T, Thomas GD, Victor RG (1996) Sympathetic neural mechanism of cyclosporin-induced hypertension. *Am J Hypertens* 9:121 S-138S
9. De Groen PC, Aksamit AJ, rakela J, forbes GS, Krom RA (1987) Central nervous system toxicity after liver transplantation: The role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 317:861-866

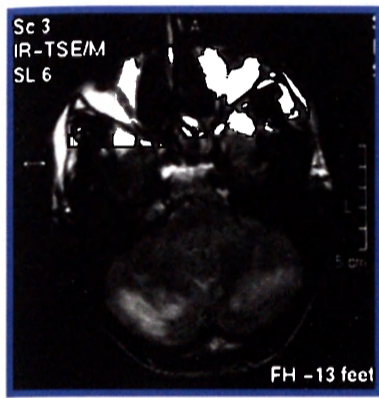
10. Pratschke J, Neuhaus R, Tullius SG, Haller GW, Jonas S, Steinmueller T, Bechsten WO, Neuhaus P (1997) Treatment of cyclosporine-related adverse effects by conversion to tacrolimus after liver transplantation: longterm results. *Transplantation* 64:938-940
11. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED (1984) Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesia. *Lancet* 2:1116-1120
12. Lucey MR, Kolars JC, Merion RM, Campbell DA, Aldrich M, Watkins PB (199) Cyclosporin toxicity at therapeutic blood levels and cytochrome P-450 IIIa. *Lancet* 335:11-15
13. Casanova B, Prieto M, Deya E, Gisbert C, Mir J, Berenguer J, Vilvhez JJ (1997) Persistent cortical blindness after cyclosporine leukoencephalopathy. *Liver Transpl Surgery* 3:638-640
14. Lane RJM, Roche SW, Leung AAW, Greco A, Lange LS (1988) Cyclosporin neurotoxicity in cardiac transplant recipients. *J Neurol Neurosurg Psych* 51: 1434-1437
15. Jansen O, Krieger D, Krieger S, Sartor K (1996) Cortical hyperintensity on proton density-weighted images: an MR sign of cyclosporine-related encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 17: 337-344
16. Fryer JP, Fortier M, Metrakos P, Verran DJ, Asfar SK, Pelz DM, Wall WJ, Grant DR, Ghent CN (1996) Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. *Transplantation* 61: 658-661
17. Thyagarajan GK, Cobanoglu A, Johnston W (1997) FK506-induced fulminant leukoencephalopathy after single-lung transplantation. *Ann Thorac surg* 64 (5):1461-4



Obr. 1a



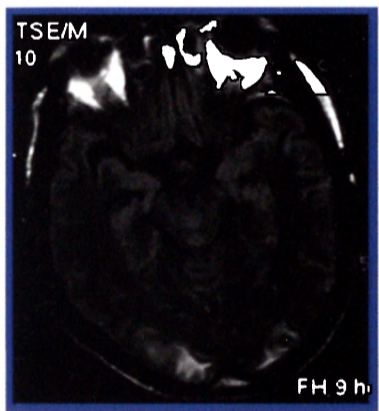
Obr. 1b



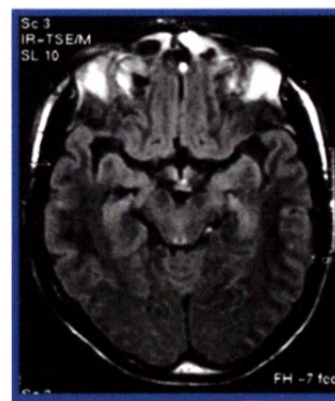
Obr. 2a



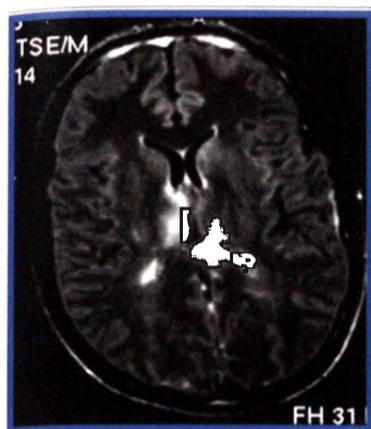
Obr. 2b



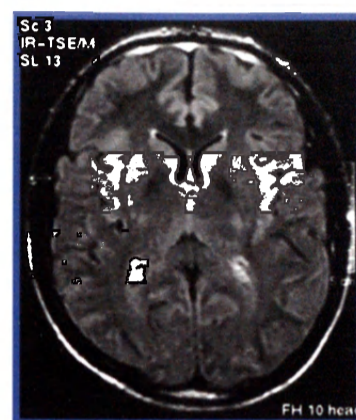
Obr. 3a



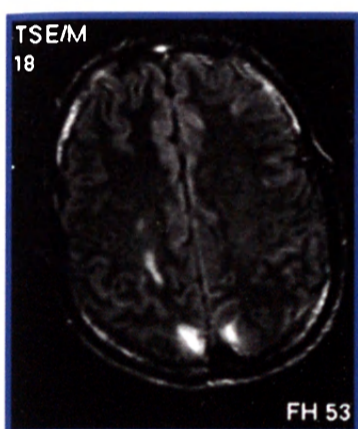
Obr. 3b



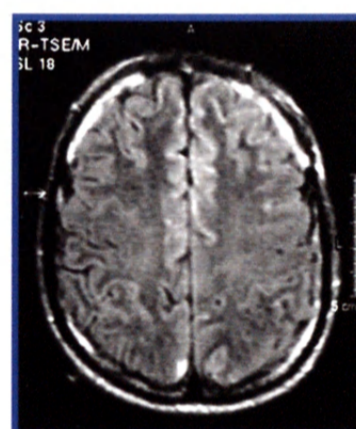
Obr. 4a



Obr. 4 b



Obr. 5a



Obrázek 1a,b-5a,b

Vlevo nález MR mozku v době komatu.

Vpravo MR mozku po 2 měsících, kde je patrná kompletní rezoluce patologických změn supra i infratentoriálně.

5. Indikace k užití sirolimu po transplantaci plic (indikace a protokol převodu)

1. Úvod
2. Indikace k převedení na SRL
 - 2.1 Renální insuficience a nefrotoxicita calcineurinových inhibitorů (CNI)
 - 2.2 Mimorenální nežádoucí účinky CNI
 - 2.3 Prekancerózy a nádorová onemocnění
 - 2.4 Nedostatečná imunosuprese při užití samotných CNI
3. Způsoby převedení na SRL a následné monitorování
 - 3.1 Převedení na SRL z důvodů nežádoucích účinků CNI
 - 3.2 Převedení na SRL z důvodů nedostatečné imunosuprese při užití CNI
 - 3.3 Kontraindikace převodu na SRL a různá doporučení
4. Seznam literatury
5. Příloha – analýza poruchy renální funkce u souboru pacientů po transplantaci plic

1. Úvod

Do nedávné doby byly základním imunosupresivem po transplantaci plic výhradně calcineurinové inhibitory (CNI) cyklosporin a tacrolimus. V případech neuspokojivé kontroly rejekční aktivity a v případech výskytu nežádoucích účinků - především nefrotoxicity – byly možnosti převodu na jiné imunosupresivum velmi omezené. Nověji je k dispozici imunosupresivum sirolimus (SRL), jehož mechanismus účinku spočívá v zábraně buněčné proliferace řízené růstovými faktory. Klinické zkušenosti ukazují, že jím lze posílit základní imunosupresi, na rozdíl od CNI není SRL nefrotoxický a má účinky fungicidní a protinádorové.

Po transplantaci plic, stejně jako po transplantacích jiných orgánů, lze SRL použít pro tzv. „rescue therapy“, když užití CNI při kontrole vzniku zejména chronické rejekční léze selhává. Převedení nemocných s progresivní renální insuficiencí po cyclosporinu, resp. tacrolimu na SRL, vede ke zlepšení a stabilizaci renální funkce.

Ojediněle mohou být důvodem k převodu na SRL metabolické poruchy, nekontrolovatelná hypertenze a výskyt malignity.

Na III. chirurgické klinice je z celkového počtu 81 pacientů po transplantaci plic léčeno SRL 10. Důvodem převodu na SRL byla především renální insuficience neovlivnitelná snížením dávkování CNI a progresivní rejekční léze charakteru obliterující bronchiolitidy. Protokolární převod na SRL z důvodů nefrotoxicity CNI zatím systematicky prováděn nebyl, přestože téměř u všech plazmatický kreatinin časně po transplantaci významně vzrůstá a nastalá renální insuficience má progresivní charakter (viz příloha)..

Současné poznatky o problematice převodu na SRL vycházejí z nekontrolovaných studií a jejich závěry mají charakter doporučení na základě klinické zkušenosti. Rizika převodu na SRL, hlavně opožděné pooperační hojení, myelotoxicita a metabolické účinky, stejně jako nepředvídatelné riziko vzniku rejekční epizody po převedení z důvodů toxických projevů CNI, vyžadují k převodu pokud možno jednoznačné indikace a iniciálně zvýšené monitorování řady ukazatelů. Tento dokument proto pro potřebu III. chirurgické kliniky jednotlivé indikace k převodu na SRL u nemocných po transplantaci plic definuje a je vodítkem také pro způsoby převádění a přiměřeného monitorování. Není vyčerpávající informací o problematice léčby SRL a použitá literatura je uvedena v závěru přehledně. Lze očekávat, že přibývání publikovaných znalostí o SRL a nabytí vlastních zkušeností povede k průběžné modifikaci následných doporučení.

2. Jednotlivé indikace k převodu na SRL

2.1 Renální insuficience a nefrotoxicita CNI

2.1.1 Renální onemocnění a poruchy renální funkce před transplantací plic:

- clearance kreatininu pod 1.0ml/s/1.73m²
- proteinurie přesahující 0.5g/24h/1.73m²
- solitární ledvina

- prokázané renální onemocnění s nepříznivou prognózou (prim. a sek. glomerulopatie, oboustranná pyelonefritis a pod.)
- systémová onemocnění s předpokládaným rozvojem progresivní nefropatie (hypertenze s projevy závažného orgánového poškození, DM, amyloidóza, MGUS a pod.)
- v indikovaných případech je vhodné předtransplantačně provést renální biopsii

2.1.2 Významný a trvalý pokles funkce ledvin po transplantaci plic:

- akutní selhání ledvin s dočasnou potřebou náhrady funkce (bez ohledu na aktuální stupeň reparace)
- trvalý pokles clearance kreatininu pod 1.0ml/s/1.73m²
- proteinurie přesahující 0.5g/24h/1.73m²
- případy významného poklesu funkce (okolo 0.5ml/s) a velké proteinurie (okolo 2g/24h) jsou před převodem indikovány k provedení renální biopsie

2.2 Mimorenální nežádoucí účinky CNI

- neurotoxické a myopatické projevy CNI
- nekontrolovatelná hypertenze
- diabetes mellitus
- hemolyticko–uremický syndrom
- gastrointestinální intolerance

2.3 Prekancerózy a nádorová onemocnění

- předtransplantační výskyt prekanceróz a nádorových onemocnění, která nejsou kontraindikací provedení transplantace plic
- prekancerózy a nádorová onemocnění diagnostikovaná po transplantaci

2.4. Nedostatečná imunosuprese při užití CNI

- refrakterní biopsicky prokázaná akutní celulární rejekce nereagující na standardní léčbu steroidy, ATG a převod z CSA na Tac

- rychlý a fixovaný pokles FEV1 hodnocený jako BOS u pacientů již převedených z CSA na Tac

3. Způsoby převedení a následného monitorování

3.1 Převedení na SRL z důvodu nežádoucích účinků CNI

3.1.1 Převedení na SRL z důvodu předtransplantačně diagnostikovaných porucha a rizik (viz 2.1.1, 2.3)

- iniciálně, časně po transplantaci, zůstává základním imunosupresivem cyklosporin nebo tacrolimus v obvyklých dávkách a kombinacích s jinými imunosupresivy
- převod bude proveden po zhojení a stabilizaci funkce transplantované plíce, obvykle za 90 dní od výkonu
- vysazení CNI bude provedeno najednou a první dávka SRL bude podána hned následující (první) den
- první den podáme 6-8mg SRL p.o. jednorázově
- druhý, třetí a čtvrtý den podáme 4mg SRL p.o. jednorázově
- od pátého dne upravíme dávku dle hladiny SRL
- při kombinaci SRL + mykofenolát+ steroidy je cílovou hladinou SRL 8 – 14ng/ml

3.1.2 Převod na SRL z důvodu potransplantačně diagnostikovaných nežádoucích účinků a rizik CNI (viz 2.1.2, 2.2, 2.3)

- převod bude proveden po zhojení a stabilizaci funkce transplantované plíce. Odstup od transplantace není časově limitován a má být proveden co nejdříve, aby se předešlo ireverzibilním změnám
- převod bude proveden stejným způsobem jako v případě 3.1.1
- zlepšení renální funkce lze očekávat do 30 dnů a iniciální hodnota kreatininu nepredikuje stupeň zlepšení
- kontrolujeme KO (cytopenie), hladinu cholesterolu a triglyceridů

3.2. Převedení na SRL z důvodu nedostatečné imunosuprese CNI

Společné podávání CNI a SRL je zatíženo rizikem nefrotoxicity!

SRL + cyklosporin

- v den před prvním podáním SRL snížíme dosud podávanou dávku cyklosporinu na polovinu
- podávání SRL zahájíme jednorázovými denními dávkami 4 mg p.o. za 4 hod. po ranním podání cyklosporinu
- cílovými hodnotami je cyklosporin do 50 ng/ml a SRL mezi 6-10 ng/ml

SRL + tacrolimus

- dávkování tacrolimu stabilizujeme k dosažení hladin 5 – 10 ng/ml
- podávání SRL zahájíme jednorázovými denními dávkami 4 mg, podávanými ráno spolu s tacrolimem. Večerní dávku tacrolimu podáváme bez SRL.
- cílovými hodnotami tacrolimu zůstává 5 – 7ng/ml. Dávky SRL upravíme k dosažení hladin mezi 6 – 12 ng/ml

3.3. Kontraindikace převodu na SRL a různá doporučení

- **porucha hojení bronchiální anastomozy, převod na SRL je kontraindikován do 3 měsíců po transplantaci**
- pacienti v terminální fázi renální insuficience převádíme nejlépe na základě znalosti bioptického nálezu
- relativní kontraindikací převodu je hypercholesterolemie (> 7 mmol/l) a hypertriglyceridemie (> 4 mmol/l)
- při následné hypercholesterolemii podáváme statiny
- po SRL vzniklá anemie, trombocytopenie, leukopenie a hypertriglyceridemie se většinou upraví po redukci jeho dávky
- riziko vzniku pneumocystové pneumonie při kombinacích SRL + CNI snížíme dlouhodobým podáváním co-trimoxazolu v dávce 960mg 2xd po tři dny v týdnu

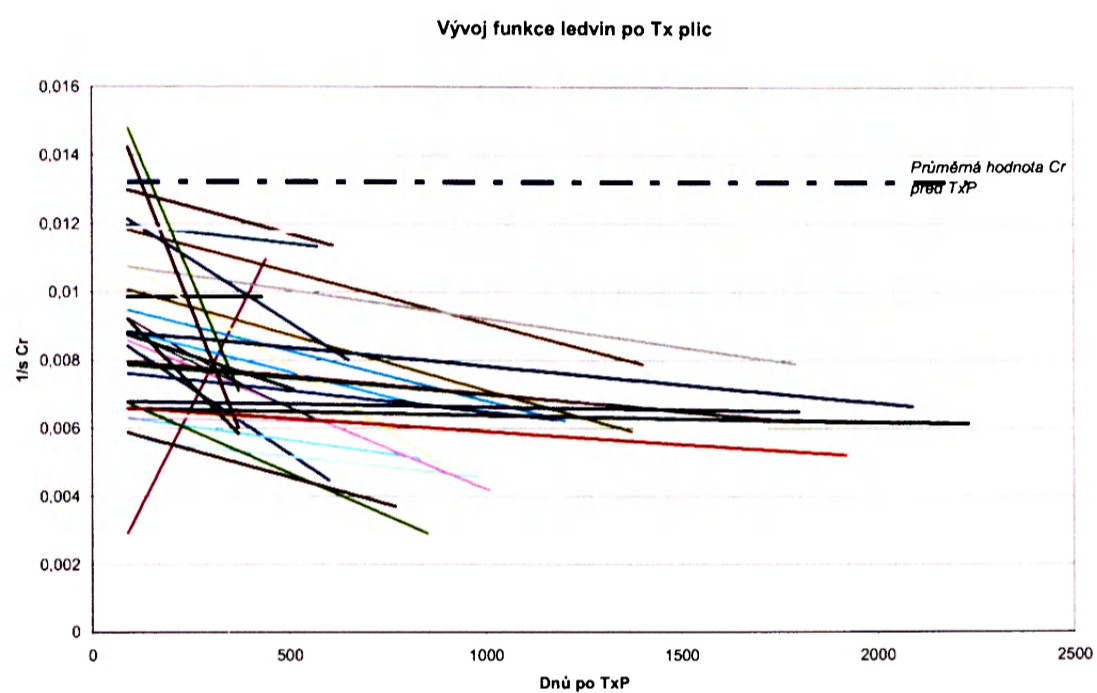
4. Literatura

1. Coloni GF, Venuta F, Ciccone AM, Rendina EA, De Giacomo T, Filice MJ, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplantation Proceedings* 2004;36(3):648-650.
2. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, Behr J, Frey L, Bittmann I, et al. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression*1. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004;23(5):632-638.
3. Byno A, Law Y, Boyle G, Miller S, Fitzgerald P, Gandhi S, et al. Impact of sirolimus on lipid profiles in pediatric thoracic organ recipients. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2004 2004/2; ISHLT 24th Annual Meeting and Scientific Sessions, April 21-24, 2004 San Francisco, CA; p. S128.
4. Bhorade SM, Ahya V, Kotloff R, Baz M, Valentine V, Arcasoy S, et al. Comparison of sirolimus versus azathioprine in a tacrolimus based immunosuppressive regimen in lung transplantation. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2004 2004/2; ISHLT 24th Annual Meeting and Scientific Sessions, April 21-24, 2004 San Francisco, CA; p. S113.
5. Shargall Y, de Perrot M, Waddell TK, Singer LS, Hadjiliadis D, Hutcheon M, et al. Early experience with sirolimus based, calcineurin inhibitor free, immunosuppression for lung transplant recipients. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2004 2004/2; ISHLT 24th Annual Meeting and Scientific Sessions, April 21-24, 2004 San Francisco, CA; p. S69.
6. Venuta F, Mercadante E, Rendina EA, S. Q, De Giacomo T, Cimino G, et al. Recovery of chronic renal impairment with sirolimus after lung transplantation. In: *J Heart Lung Transplant*; 2003; Viena, April 2003.
7. Ussetti P, Laporta R, de Pablo A, Carreno C, Segovia J, Pulpon L. Rapamycin in lung transplantation: preliminary results. *Transplant Proc* 2003;35(5):1974-7.

8. Ugurlu MM, Griffin MD, Tazelaar HD, McGregor CG. Synergistic effects of CTLA-4Ig and sirolimus on orthotopic lung-allograft survival and histology. *Transplantation* 2003;76(3):489-495.
9. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Savik SK, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003;75(9):1437-1443.
10. Cahill BC, Somerville KT, Crompton JA, Parker ST, O'Rourke MK, Stringham JC, et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(2):169-176.
11. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos T, Whitford H, Waters KN, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(5):540-6.
12. Hutchinson C, Win T, McNeil K. Experience with the use of sirolimus (RAPAMYCIN) in heart and lung transplantation. In: *Transplantation*; 2002; XIX International congress of The Transplantation Society, Miami, USA, August 25-30, 2002.
13. Golden JA, Jones KD, Lawrence AC, Webb WR, Rifkin CJ, Fukano AK, et al. Sirolimus for Recalcitrant Acute Airway Rejection in a Lung Transplant Recipient. In: *2002; 5th International Congress of Lung Transplantation*. Paris, September 19-20, 2002.
14. Azzola A, Roth M, Tamm M, Havryk A, Black J, Johnson P, et al. Inhibition of human lung fibroblast proliferation by immunosuppressive drugs. In: *J Heart Lung Transplant*; 2002; Twenty-Second Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Washington, DC, USA, April 10-13, 2002; p. 166.

15. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos AT, Whitford H, Williams TJ, et al. Rescue therapy: a role for sirolimus in lung and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1084-5.
16. Cahill B, Crompton J, Somerville T, O'Rourke M, Parker S, Stringham J, et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients. In: *Journal of Heart & Lung Transplantation*; 2001; p. 162.
17. Longoria J, Roberts RF, Marboe CC, Stouch BC, Starnes VA, Barr ML. Sirolimus (rapamycin) potentiates cyclosporine in prevention of acute lung rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(4):714-8.
18. Nair RV, Huang X, Shorthouse R, Adams B, Brazelton T, Braun-Dullaeus R, et al. Antiproliferative effect of rapamycin on growth factor-stimulated human adult lung fibroblasts in vitro may explain its superior efficacy for prevention and treatment of allograft obliterative airway disease in vivo. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):614-615.
19. Hausen B, Morris RE. Review of immunosuppression for lung transplantation. Novel drugs, new uses for conventional immunosuppressants, and alternative strategies. *Clin Chest Med* 1997;18(2):353-366.
20. Briffa N, Morris RE. New immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Eur Respir J* 1997;10(11):2630-2637.

5. Příloha – analýza poruchy renální funkce u souboru pacientů po transplantaci plic



Graf: znázorňuje postupné zhoršování renálních funkcí u pacientů po transplantaci plic užívající inhibitory kalcineurinu

6. První zkušenosti s užitím sirolimu u pacientů po transplantaci plic

Úvod

Transplantace plic představuje etablovanou terapeutickou metodu pro selektované pacienty v terminální fázi respiračního selhání. Přestože se výsledky transplantací plic neustále zlepšují, pooperační průběh je zatížen řadou komplikací. Vedle infekčních komplikací, epizod akutních rejekcí a nástupu rejekce chronické jsou nejčastější komplikace spojené s dlouhodobým užíváním imunosupresiv. Jelikož plíce jsou vysoce imunogenní orgán, musí být imunosupresivní terapie velice agresivní, což je na druhou stranu příčinou řady nežádoucích účinků, které jsou příčinou zvýšené morbidity a mortality.

Limitem dlouhodobého přežívání je obliterující bronchiolitida (OB) považovaná za manifestaci chronické rejekce štěpu. Histologicky je OB charakterizována jako patologická mesenchymální proliferace buněk terminálních bronchiolů. Patofyziologicky vede tento proces k progresivní obstrukci dýchacích cest s poklesem plicních funkcí a až k rozvoji respiračního selhání.

Jestliže dojde ke klinickým projevům obliterující bronchiolitidy, je stanovena diagnóza bronchiolitis obliterans syndromu (BOS) i bez histologické confirmace, protože distribuce OB je velmi heterogenní a transbronchiální biopsie jsou zatíženy velkou chybou. Jedním z největších rizik pro rozvoj BOS jsou opakované epizody akutních rejekcí.

Možnosti terapeutické ovlivnění BOS jsou značně limitovány a není dosud známá žádná kombinace imunosupresiv, které by ostatní převyšovala.

Základním kamenem většiny imunosupresivních protokolů u pacientů po transplantaci plic jsou inhibitory kalcineurinu (cyclosporin A, CSA, Tacrolimus, Tac), které však ve všech případech nedokážou zabránit výskytu akutních rejekcí a rozvoji obliterující bronchiolitidy.

Velmi častou komplikací u pacientů po transplantaci plic je renální dysfunkce, která je těmito preparáty buď přímo způsobena či alespoň potencována [1,2] Dle registru Mezinárodní společnosti pro transplantace srdce a plic (ISHLT) je renální insuficience 5 let po transplantaci přítomna u 39,4% pacientů. V souvislosti s aplikací kalcineurinových inhibitorů má 85,9% pacientů hypertenzi, 30,9% pacientů diabetes, které představují další faktory podílející se na rozvoji renální insuficience (Obr 1) [3]. Vedle inhibitorů kalcineurinu si komplikace po transplantaci vyžádají aplikaci řady dalších nefrotoxicky působících preparátů. Klinický problém nastává při rozvoji akutní či chronické rejekce, kdy dále není možno při renální insuficienci adekvátně zvyšovat dávkování kalcineurinových inhibitorů a dalších imunosupresiv. Extrémním důsledkem renální insuficience může být nutnost dialýzy a transplantace ledvin.

Cílem strategie imunosupresivní terapie je minimalizace rejekčních komplikací a komplikací spojených právě s důsledky této terapie.

Proto jsou do klinické praxe zaváděny stále nové a preparáty ve snaze optimalizovat pooperační průběh a dosáhnout u pacientů co nejlepší kvality života a doby přežívání.


Přínosem ve snaze ovlivnit vznik a progresi chronické rejekce štěpu a renální insuficience může být zavedení sirolimu (SRL) do klinické praxe a definovat jeho místo v protokolech imunosupresivní terapie u pacientů po transplantaci plic, kde stále častěji nachází své místo (Obr 2) [3].

Sirolimus (rapamycin) je hydrobní makrocyclický lakton (makrolidové antibiotikum), produkované aktinomycetou *Streptomyces hygroscopicus*, svou strukturou výrazně podobné tacrolimu. Na rozdíl od inhibitorů kalcineurinu, které inhibují transkripční aktivaci specifických genů časných T-buněk a blokuje tím tvorbu růstových faktorů T-buněk, působí sirolimus tak, že blokuje růstovým faktorem usměrňovanou proliferaci jak hematopoetických, tak nehematopoetických buněk, jako jsou například buňky hladkého svalstva cév a bronchů [4].

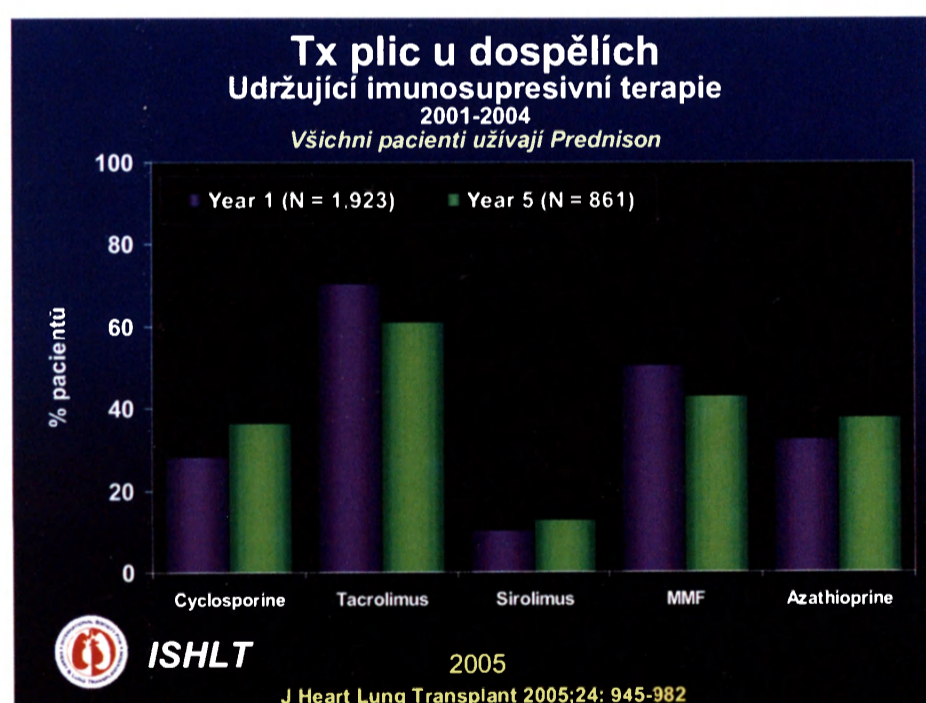
Cílem této studie bylo zhodnotit naše první zkušenosti s užitím SRL po transplantaci plic.

Morbidita po Tx plic
1994 - 2004)

	1.rok		5. rok	
Hypertenze	51.1%	(N = 6,994)	85.9%	(N = 1,490)
Renální dysfunkce	25.7%	(N = 7,008)	39.4%	(N = 1,596)
Abnormal kreatinin < 2.5 mg/dl	16.2%		22.7%	
Kreatinin > 2.5 mg/dl	7.6%		12.8%	
Chron dialyze	1.9%		3.2%	
Tx ledvin	0.0%		0.7%	
Hyperlipidemie	17.7%	(N = 7,362)	46.8%	(N = 1,645)
Diabetes	21.5%	(N = 6,995)	30.9%	(N = 1,467)
Bronchiolitis Obliterans	8.8%	(N = 6,407)	33.0%	(N = 1,178)

 **ISHLT** 2005
J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982

Obr1. Morbidita pacientů po transplantaci plic v 1. a 5. roce



Obr2. Přehled imunosupresiv užívaných k udržující imunosupresivní terapii u pacientů po Tx plic

Metoda

Do studie bylo zařazeno 10 pacientů, u kterých byl pro renální insuficienci kalcineurinový inhibitor tacrolimus nahrazen sirolimem. K výměně Tac na SRL bylo přistoupeno po maximálně únosném snížení dávky tacrolimu a při přetrvávající renální insuficienci a při stabilní hladině kreatininu v séru 180 $\mu\text{mol/l}$ a výše. Funkce ledvin byla u každého pacienta hodnocena nefrologem a po vyloučení jiných příčin a přetrvávání renální dysfunkce bylo přistoupeno k výměně Tac za SRL. Zároveň byl vypracován manuál pro užití sirolimu po transplantacích plic v našem centru.

Ve skupině bylo 7 mužů (70%) a 3 ženy (30%) ve věku $43 \pm 12,4$ let. Indikací k transplantaci plic byla u 3 (30%) pacientů chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc (CHOPN), u těchto pacientů byla provedena bilaterální sekvenční transplantace plic. 5 (50%) pacientů bylo indikováno k transplantaci pro plicní fibrózu, z této skupiny u 4 pacientů byla provedena jednostranná transplantace a u 1 pacienta bilaterální transplantace. Zbylí 2 (20%) pacienti byli transplantováni pro cystickou fibrózu a výkonem byla bilaterální transplantace plic. Celkem 6 (60%) pacientů podstoupilo bilaterální a 4 (40%) jednostrannou transplantaci plic.

Do roku 2003 byla u pacientů zahájena imunosupresivní terapie podáním 1000mg methylprednisolonu peroperačně bezprostředně před obnovením perfúze a od prvního pooperačního dne následovala aplikace antithymocytárního globulinu ATG (Thymoglobuline, Imtix Sangstat, Francie) v dávce 2,5 mg/kg po dobu 3 dnů, pokud nedošlo k rozvoji nežádoucích účinků či jiné kontraindikaci podání tohoto preparátu.

Od 6/2003 byl v našem imunosupresivním protokolu ATG nahrazen monoklonální protilátkou IL-2 receptoru daclizumabem (Zenapax, Hoffman-La Roche, SRN) v dávce 2mg těsně před výkonem či peroperačně.

Součástí indukční terapie tohoto protokolu rovněž byla aplikace 1000mg methylprednisolonu před reperfúzí štěpu. Další dávka daclizumabu 1mg/kg byla podávána 5. pooperační den.

Tacrolimus (Prograf, Astellas, Irsko) byl aplikován nejprve sublinguálně během 48 hodin po výkonu. Po extubaci byl zahájen běžný perorální příjem tablet tacrolimu. Intravenózní forma tacrolimu nebyla u žádného pacienta použita. Cílové hladiny tacrolimu byly udržovány mezi 10-15ng/ml. Při dobrých renálních funkcích byli tolerovány hladiny do 20ng/ml.

Mykofenolátmofetil (CellCept, Hoffman- La Roche, SRN) byl aplikován od 1. dne po výkonu v dávce 2-3g/den nejprve i.v. a dále perorálně s ohledem na riziko leukopenie (< 4000/mm³).

Methylprednisolon byl podáván v dávce 3x125mg 1. pooperační den, další den 1mg/kg a dále s klesáním každý den po 10mg až k perorální dávce 30mg prednisonu/den.

Bez ohledu na CMV status dárce a příjemce všem pacientům byl aplikován prvních 14 dnů ganciclovir (Cymevene, Hoffman- La Roche, SRN) intravenózně v dávce 10mg/kg/den ve dvou dávkách a dále valganciclovir (Valcyte, Hoffman- La Roche, SRN) v dávce 900mg per os. Každý 1., 7. 14. a 21. den v rámci profylaxe CMV infekce bylo rovněž podáno 100ml imunoglobulinu proti CMV infekci (Cytotect, Biotest Pharma GmbH, SRN). Jako profylaxi parazitární infekce pacienti užívají tři dny v týdnu trimethoprim sulfamethoxazol, při alergii na tento preparát inhalaci pentamidinu. Piperacilin (Tazocin, Wyeth Laboratories UK, Velká Británie) byl u všech pacientů použit k profylaxi bakteriální infekce, další terapie byla upravena dle výsledku mikrobiologických vyšetření. Pouze u pacientů s cystickou fibrózou kolonizovaných rezistentními kmeny *Pseudomonas aeruginosa* či *Burkholderia cepacea* byly aplikovány předem připravené kombinace antibiotik.

V době konverze na SRL tedy všichni pacienti užívali tacrolimus, hladina kreatininu v seru byla $240 \pm 108,6 \mu\text{mol/l}$ a urey $18,2 \pm 9,5 \text{ mmol/l}$, u 4 (40%) pacientů byl v době konverze diagnostikován BOS.

Terapie sirolimem byla zahájena $20,1 \pm 13,2$ měsíců po transplantaci.

Konverze na sirolimus (Rapamune, Wyeth Laboratories UK, Velká Británie) byla u všech pacientů provedena po zhojení a stabilizaci funkce transplantované plíce, minimálně za 90 dní od výkonu

Vysazení Tac bylo provedeno najednou a první dávka SRL byla podána hned následující (první) den. První den bylo aplikováno 6-8mg SRL p.o.

jednorázově, druhý, třetí a čtvrtý den 4mg SRL p.o. jednorázově , od pátého dne bylo dávkování upraveno dle hladiny SRL. Cílovou hladinou SRL bylo 12 – 18ng/ml bez kombinace s Tac a 6-12ng/ml při pozdějším přidání Tac ve snaze o stabilizaci BOS při dobrých a stabilizovaných renálních funkcích. V této kombinaci se SRL byly cílové hladiny pro Tac 5-7ng/ml.

Hodnotili jsme vývoj hladin kreatininu a urey k hodnocení funkce ledvin a hodnoty cholesterolu, hemoglobinu a leukocytů k posouzení předpokládaných možných nežádoucích účinků SRL. Po konverzi na SRL všichni pacienti užívali hypolipidemika, na vzestup cholesterolu jsme reagovali zvýšením dávek hypolipidemik či změnou užitého preparátu. K posouzení vlivu konverze na vznik či vývoj BOS byly analyzovány hodnoty FEV1.

Statistická analýza

Ke statistickému hodnocení byla použita analýza rozptylu (ANOVA) s opakovanými měřeními a metoda kontrastu k nalezení změny mezi T0 a ostatními časy.

Výsledky

U všech pacientů bylo možno ihned vysadit tacrolimus, u žádného pacienta se neobjevila komplikace, která by znemožnila podávání sirolimu. Doba sledování pro všechny hodnocené parametry byla $22,1 \pm 9,4$ měsíce. Nedošlo ke statisticky významnému poklesu hladin hemoglobinu (Graf 5) a k leukopenii (Graf 4). Rovněž nebyl statisticky významný vzestup hladin cholesterolu (Graf 3). Tento výsledek byl modifikován profylaktickým podáváním hypolipidemik u každého pacienta.

Signifikantní pokles hladiny kreatininu v séru byl pozorován již v prvním týdnu ($p=0.034$) po konverzi na sirolimus a tento trend pokračoval v dalších sledovaných obdobích během prvního roku po konverzi (Graf 1).

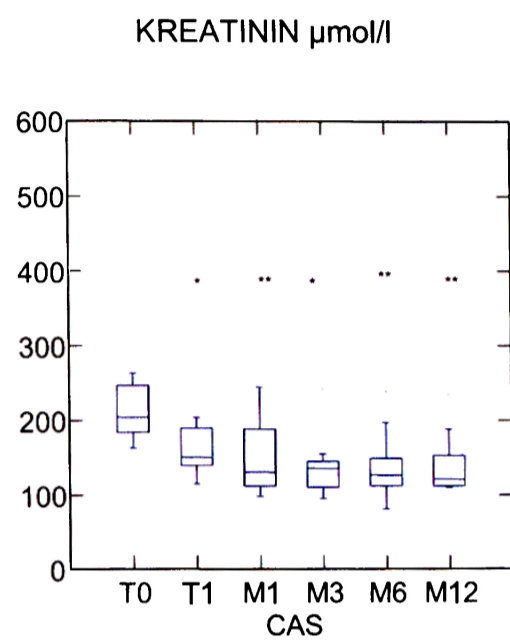
Jestliže vstupní hodnota sérového kreatinu v našem souboru pacientů byla $240,6 \pm 108,9 \mu\text{mol/l}$, ve 12. měsíci po konverzi byla hladina kreatinu $138,8 \pm 42,0 \mu\text{mol/l}$.

Stejně tak pokles hladin urey v séru dosáhl hladiny statistické významnosti, ale až v prvním měsíci po konverzi na SRL ($p=0.011$). Tento pokles dále pokračoval (Graf 2). V době konverze byla hladina urey $18,2 \pm 9,5 \text{ mmol/l}$ a ve 12. měsíci po změně na SRL $8,8 \pm 3,6 \text{ mmol/l}$.

Progredující renální insuficience u jedné pacientky již byla ve stadiu téměř vyžadujícím dialýzu, konverze na sirolimus eliminovala potřebu této jakékoli eliminační metody u této pacientky.

U 4 (40%) pacientů byl v době konverze diagnostikován BOS. Jestliže nejlepší hodnota dosažené FEV1 v potranstplantačním období byla $86,3 \pm 23,1 \%$, v době konverze již došlo k poklesu na $68,9 \pm 20,5\%$. Na tomto poklesu se podílí právě rozvoj BOS u těchto 4 pacientů. Po změně z Tac na SRL nedošlo k statisticky signifikantnímu poklesu v FEV1%, pouze v 6. měsíci byl zachycen pokles v sledovaných hodnotách ($p=0.037$), které se však opět ve 12. měsíci upravili k původním hodnotám ($p=N.S.$)(Graf 6). U pacientů s rozvinutým BOS u žádného nedošlo během sledovaného období k signifikantní změně FEV1%, průběh BOS je možno tedy u těchto pacientů během sledovaného období hodnotit jako stabilizovaný.

Během sledovaného období nikdo z pacientů nezemřel, došlo k 7 infekčním komplikacím u 5 pacientů, 3 cytomegalovirové infekce, 4 bakteriální infekce a jedna mykotická. Jedna pacientka zemřela na infekční komplikace spojené s BOS, žádná souvislost s aplikací SRL nebyla prokázána.



Srovnání T0 s:

T1 $p=0.034$

M1 $p=0.007$

M3 $p=0.018$

M6 $p=0.007$

M12 $p=0.008$

Graf 1. Hladiny kreatininu v séru po konverzi na SRL

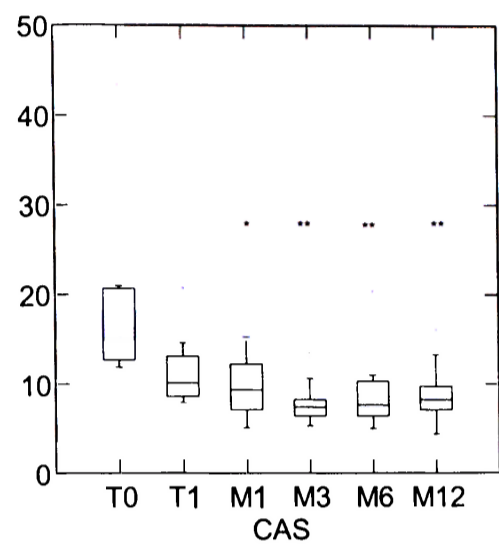
Box plot

T0-doba konverze, T1-1.týden, M1-1.měsíc, M3-3. měsíc, M6-6.měsíc,

M12-12. měsíc

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

UREA mmol/l



Srovnani T0 s:

T1 n.s.

M1 $p=0.011$

M3 $p=0.007$

M6 $p=0.009$

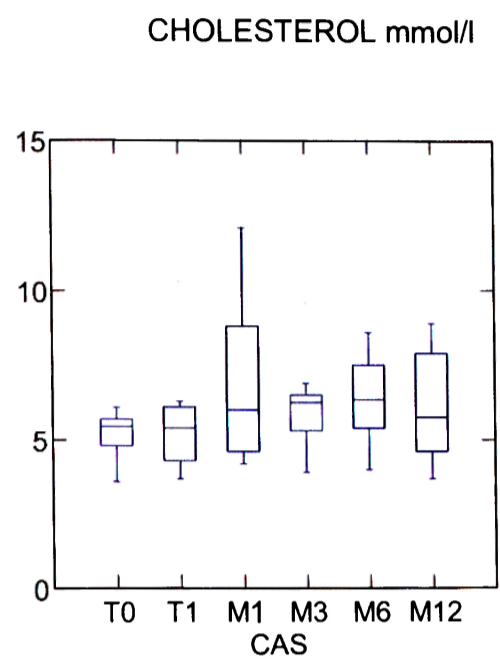
M12 $p=0.002$

Graf 2. Hladiny urey v séru po konverzi na SRL

Box plot

T0-doba konverze, T1-1.týden, M1-1.měsíc, M3-3. měsíc, M6-6.měsíc, M12-12. měsíc

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$,



Srovnání T0 s:

T1 n.s.

M1 n.s.

M3 n.s.

M6 n.s.

M12 n.s.

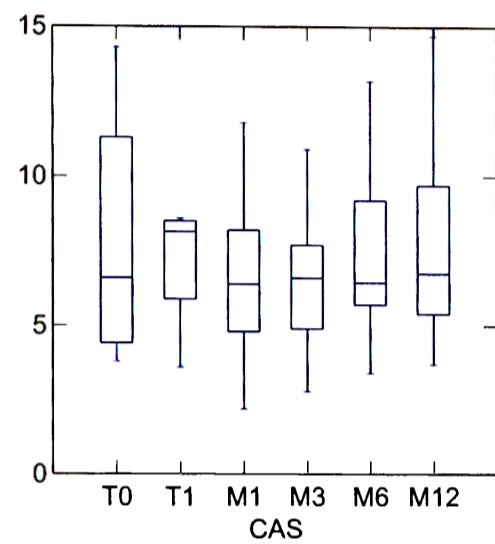
Graf 3. Hladiny cholesterolu v séru po konverzi na SRL

Box plot

T0-doba konverze, T1-1.týden, M1-1.měsíc, M3-3. měsíc, M6-6.měsíc,
M12-12. měsíc

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001,

LEUKO



Srovnani T0 s:

T1 n.s.

M1 n.s.

M3 n.s.

M6 n.s.

M12 n.s.

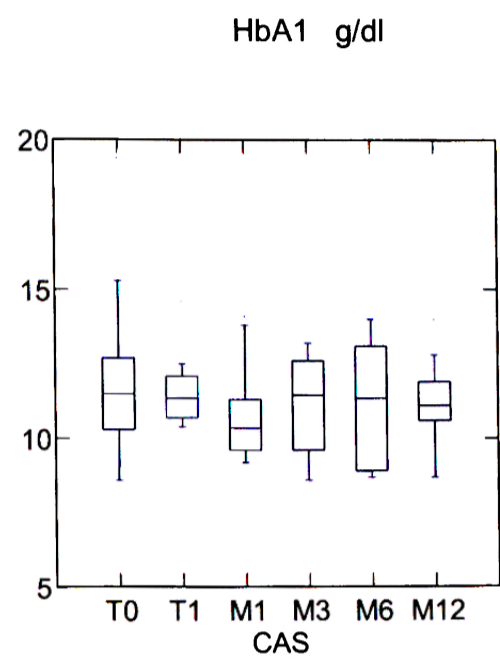
Graf 4. Hodnoty leukocytů po konverzi na SRL

Box plot

T0-doba konverze, T1-1.týden, M1-1.měsíc, M3-3. měsíc, M6-6.měsíc,

M12-12. měsíc

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$,



Srovnání T0 s:

T1 n.s.

M1 n.s.

M3 n.s.

M6 n.s.

M12 n.s.

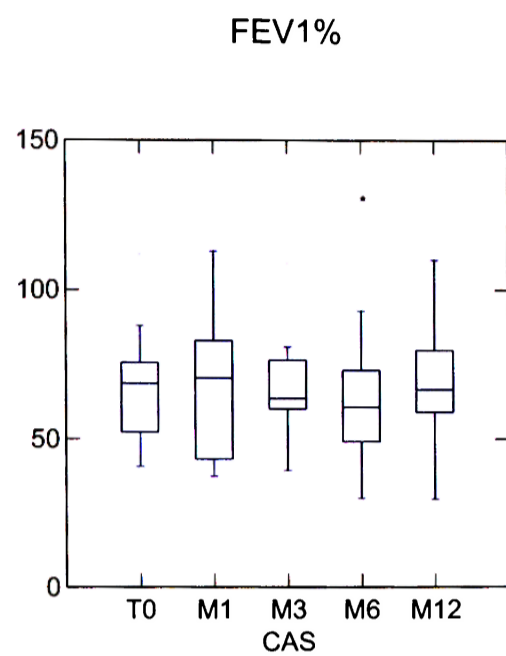
Graf 5. Hodnoty hemoglobinu po konverzi na SRL

Box plot

T0-doba konverze, T1-1.týden, M1-1.měsíc, M3-3. měsíc, M6-6.měsíc,

M12-12. měsíc

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001,



Srovnání T0 s:

M1	n.s.
M3	n.s.
M6	p=0.037
M12	n.s.

Graf 6. Hodnoty FEV1 po konverzi na SRL
 Box plot
 T0-doba konverze, T1-1.týden, M1-1.měsíc, M3-3. měsíc, M6-6.měsíc,
 M12-12. měsíc
 * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001,

Diskuse

Zavedení cyclosporinu do klinické praxe umožnilo rozvoj transplantací solidních orgánů a rovněž u pacientů po transplantaci plic, která může být jedinou terapeutickou možností pro selektované pacienty v terminální fázi respiračního selhání, představují inhibitory kalcineuroninu základní kámen imunosupresivní terapie, jejímž cílem je minimalizovat výskyt a vážnost akutní rejekce a postupný rozvoj chronické rejekce štěpu, která je limitem dlouhodobého přežívání po transplantaci plic. To vše se děje však stále za cenu především infekčních a dalších komplikací, které jsou důsledkem nežádoucích účinků podávaných imunosupresiv. Mezi tyto velmi časté komplikace, které limitují benefit z jejich podávání, patří nefrotoxicita cyclosporinu a tacrolimu [3,5].

U sirolimu, který má jiný mechanismus účinku než inhibitory kalcineuroninu, u kterých právě inhibice kalcineurinu se zdá být spoluodpovědná za rozvoj nefrotoxicity, neurotoxicity a hypertenze, lze předpokládat jiný profil nežádoucích účinků [6,7,11].

Inhibice fibroproliferativních procesů, mechanismus účinku sirolimu, který by mohl být perspektivní z hlediska ovlivnění obliterující bronchiolitidy, je pravděpodobně příčinou vysokého počtu komplikací hojení bronchiální anastomozy u pacientů, u kterých byl bezprostředně po transplantaci nasazen SRL. Užití sirolimu tedy není doporučeno v časném pooperačním období, ale až po kompletním zhojení bronchiální anastomozy [8,9,10]. Ani v našem souboru pacientů by nebyl SRL zařazen do terapie dříve než po uplynutí 3 měsíců po transplantaci a nejdříve byl nasazen 10 měsíců po výkonu.

V této studii byl potvrzen předpoklad, že u pacientů s renální insuficiencí se po vysazení tacrolimu a nasazení sirolimu mohou renální funkce zásadně zlepšit. Tento závěr je ve shodě s řadou studií u pacientů po transplantaci ledvin, kdy byl prokázán protektivní vliv na renální funkce a velmi dobrý imunosupresivní efekt s poklesem počtu akutních rejekcí ze 40% na 10% a méně ve srovnání s pacienty léčenými CSA [12,13]. Velmi účinná a bezpečná může být kombinace tacrolimu s nízkými dávkami sirolimu [14]. Rovněž ve studii, která hodnotila 25 pacientů s renálním

poškozením po transplantaci srdce, Groetzner a kol. prokázal signifikantní zlepšení renálních funkcí po vysazení kalcineurinových inhibitorů a třem pacientům se podařilo vystoupit z dialyzačního programu [15,16].

U pacientů s dysfunkcí ledvin užívajících inhibitory kalcineurinu je přítomen zároveň různý stupeň chronických změn, které jsou většinou irreverzibilní a změn akutních, které mohou po vysazení kalcineuroninových inhibitorů ustoupit. Efekt konverze na sirolimus je tedy závislý na poměru mezi akutním a chronickým poškozením ledvin. Tento závěr vyplývá ze studie Snell a kol., která zároveň jasně potvrzuje, že sirolimus je možno považovat za plnohodnotné alternativní imunosupresivum u pacientů po transplantaci plic [17]. U většiny pacientů došlo ke zlepšení renálních funkcí během první 30 dnů po vysazení inhibitorů kalcineuroninu.

Rovněž v našem souboru došlo k velmi rychlému poklesu hladin kreatininu a urey v séru po okamžitém vysazení kalcineuroninových inhibitorů, u všech pacientů byla zastavena progresa zhoršování renálních funkcí a žádný pacient se nedostal do fáze chronického selhání s nutností dialýzy. Lze tedy konstatovat, že důvodem renálního poškození u našich pacientů bylo pravděpodobně ve větší míře reverzibilní poškození ledvin a že konverze na SRL byla u našich pacientů včas. Potvrzením tohoto předpokladu by však měla být histologická verifikace charakteru renálního poškození.

Podobně dobrý efekt sirolimu u pacientů po transplantaci plic s renální dysfunkcí prokázal Venuta a kol. na souboru 15 pacientů [18] a Shitrit a kol. u 16 pacientů po transplantaci plic [14]. Oba potvrdili pozitivní vliv SRL na zlepšení renálních funkcí, zachování funkce štěpu a malou toxicitu SRL.

Diskutovanou otázkou zůstává, zda a u kterého pacienta je možné inhibitory kalcineuroninu ihned vysadit, u kterého pouze snížit. Po náhlém vysazení tacrolimu v našem souboru nedošlo u žádného pacienta k významnému poklesu plicních funkcí, nezaznamenali jsme žádnou ataku akutní rejekce a u žádného dalšího pacienta se neobjevil během sledovaného období BOS. A u pacientů s BOS bylo možno opět

tacrolimus v malých dávkách do imunosupresivního režimu opět zařadit bez dalšího zhoršení renálních funkcí.

Pro krátkodobé sledování se nelze vyjádřit k efektu kombinace sirolimus – tacrolimus na plicní funkce a event. ovlivnění BOS u našich pacientů. Úspěšné užití této kombinace bylo demonstrováno u 49 pacientů užívajících kombinaci tacrolimus-sirolimus-prednison s redukovanými cílovými hladinami pro Tac a SRL [7].

Byl zaznamenán větší výskyt hyperlipidemie a dermatitidy, které si vyžádali přerušení podávání SRL. V našem souboru i při vyšších cílových hladinách pro SRL jsme pro nežádoucí účinky nikdy podávání sirolimu nemuseli přerušit.

U této kombinace byla konstatována dobrá ochrana funkce štěpu, nebyla však potvrzena hypotéza možného zlepšení renálních funkcí. Přestože sirolimus přímo neovlivňuje míru glomerulární filtrace či průtok krve ledvinami, byla prokázána nefrotoxicita u pacientů po transplantaci ledvin užívající kombinaci SRL a CSA. Mechanismus tohoto účinku není zcela znám, vyšší lokální tkáňová koncentrace by mohla hrát negativní roli, rovněž samotné vysoké dávky sirolimu mohou nefrotoxické [19,20]. Kombinace sirolimu s tacrolimem či CSA mohou být z hlediska renálních funkcí a míry vedlejších účinků problematické [21].

Dobrý efekt náhlého vysazení inhibitorů kalcineuroninu na zlepšení renálních funkcí a minimálně vyjádřené vedlejší účinky sirolimu v našem souboru by mohly tento předpoklad potvrzovat.

Byly dokumentovány případy jednotlivých pacientů s progresivním zhoršováním plicních funkcí, u kterých došlo k jejich stabilizaci či zlepšení po přidání SRL. Do studie bylo zařazeno 12 pacientů po transplantaci plic s rozvinutým BOS. I přes redukci inhibitorů kalcineurinu kreatinin stoupl u 75% pacientů, 100% pacientů trpělo anemií, 50% pacientů otoky a u 2 pacientů (17%) byla diagnostikována malignita [21]. S podobnými komplikacemi jsme se v našem souboru nesetkali.

Nejčastější komplikací zařazení SRL je hyperlipidemie a leukopenie [22]. Po profylaktické aplikaci statinů u našich pacientů nedošlo

k signifikantnímu vzestupu cholesterolu, nedošlo k rozvoji anemie a leukopenie.

Je důležité konstatovat, že u žádného našeho pacienta nedošlo k rozvoji intersticiální pneumonitidy v důsledku podávání SRL

Závěr

Limitem naší studie je malý počet pacientů a krátká doba k hodnocení především efektu zařazení SRL do protokolu udržující imunosupresivní terapie na vývoj plicních funkcí resp. na vývoj BOS. Podařilo se nám však prokázat vliv sirolimu na reparaci renálních funkcí bez zhoršení plicních funkcí a bez progresu BOS. Domníváme se, že včasné zařazení sirolimu do protokolu imunosupresivní terapie lze doporučit u pacientů s progredující renální insuficiencí a vyhnout se tak nutnosti dialýzy a dalším komplikacím s tímto stavem spojeným. Není třeba potvrdit obavu z nedostatečného imunosupresivního efektu SRL, který by se projevil zhoršením plicních funkcí ani infekčním a jiným komplikacím, které by přesahovaly komplikace běžně spojené s ostatními imunosupresivními preparáty. Rovněž se domníváme, že opětovné zařazení inhibitorů kalcineurinu v redukovaném dávkování u pacientů s BOS po reparaci a stabilizaci renálních funkcí je možné. Další posouzení a přesná specifikace postavení SRL v imunosupresivní terapii u pacientů po transplantaci plic hlavně vzhledem k rozvoji BOS vyžaduje další studie.

Literatura

1. Broekroelofs J, Navis GJ, Stegeman CA et al. Long-term renal outcome after lung transplantation is predicted by the 1-month postoperative renal function loss. *Transplantation*. 2000 Apr 27;69(8):1624-8.

2. Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis GJ et al. Creatinine-based estimation of rate of long term renal function loss in lung transplant recipients. Which method is preferable? *J Heart Lung Transplant*. 2000 Mar;19(3):256-62.
3. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Aug;24(8):956-67.
4. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001;71:1772-1776.
5. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. *Ann Surg*. 1990 Sep;212(3):249-55; discussion 255-6. Review.
6. Hernandez RL, Gil PU, Gallo CG, de Pablo Gafas A, Hernandez MC, Alvarez MJ. Rapamycin in lung transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3999-4000.
7. Villanueva J, Boukhamseen A, Bhorade SM. Successful use in lung transplantation of an immunosuppressive regimen aimed at reducing target blood levels of sirolimus and tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr;24(4):421-5.
8. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F et al; Munich Lung Transplant Group. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant*. 2004 May;23(5):632-8.

9. Dutly AE, Gaspert A, Inci I, Schneider D, Korom S, Weder W. The influence of the rapamycin-derivate SDZ RAD on the healing of airway anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Jul;24(1):154-8; discussion 158.
10. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ et al. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation.* 2003 May 15;75(9):1437-43.
11. Bennett WM. The nephrotoxicity of new and old immunosuppressive drugs. *Ren Fail.* 1998 Sep;20(5):687-90. Review.
12. Kahan BD. Sirolimus: a new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proc.* 1997 Feb-Mar;29(1-2):48-50. Review.
13. Campistol JM, Grinyo JM. Exploring treatment options in renal transplantation: the problems of chronic allograft dysfunction and drug-related nephrotoxicity. *Transplantation.* 2001 Jun 15;71(11 Suppl):SS42-51.
14. Shitrit D, Rahamimov R, Gidon S et al. Use of sirolimus and low-dose calcineurin inhibitor in lung transplant recipients with renal impairment: results of a controlled pilot study. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1471-5.
15. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac-transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation.* 2004 Feb 27;77(4):568-74.
16. Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P et al. Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Mar;25(3):333-41.

17. Snell GI, Levvey BJ, Chin W et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant*. 2002 May;21(5):540-6.
18. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA et al. Recovery of chronic renal impairment with sirolimus after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2004 Dec;78(6):1940-3.
19. Andoh TF, Burdmann EA, Fransechini N et al. Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. *Kidney Int*. 1996 Oct;50(4):1110-7.
20. Napoli KL, Wang ME, Stepkowski SM, Kahan BD. Relative tissue distributions of cyclosporine and sirolimus after concomitant peroral administration to the rat: evidence for pharmacokinetic interactions. *Ther Drug Monit*. 1998 Apr;20(2):123-33.
21. Cahill BC, Somerville KT, Crompton JA et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Feb;22(2):169-76.
22. Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int*. 2005 Mar;18(3):261-77. Review.

7. Summary

- **Induction therapy in lung transplantation:
initial single-center experience comparing daclizumab and
anti-thymocyte globulin**

BACKGROUND: Acute and chronic rejection remain unresolved problems after lung transplantation, despite heavy multidrug immunosuppression. In turn, the strong immunosuppression has been responsible for mortality and pervasive morbidity.

Because acute rejection is associated with inferior outcomes in lung transplantation, we have routinely employed anti-thymocyte globulin (ATG), or daclizumab as adjuncts to reduce rejection. Daclizumab is a human monoclonal antibody that binds to the interleukin-2 receptor.

METHOD: We performed a controlled clinical trial of these 2 therapies to determine differences in post-operative rejection, infection, bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) and survival. 25 consecutive lung transplant patients received ATG (n = 12)(Group 1) and daclizumab (n = 13)(Group2) as induction agents. The groups had similar demographics and immunosuppression protocols differing only in induction agents used.

RESULTS: No differences were observed in immediate post-operative outcomes such as length of hospitalization, ICU stay, or time on ventilators. No patient receiving daclizumab developed drug specific side-effects.

There were no significant differences in the number of episodes of acute rejection, freedom of BOS or infections between the groups. Freedom from acute rejection was significantly greater with daclizumab than with ATG (p=0.037).

The 1-year survival for Group 1 was 67% and for Group 2 77% (p=0.584).

CONCLUSIONS: This report suggests that induction therapy with a two-dose regimen of daclizumab appears to be safe and well tolerated in patients undergoing lung transplantation. Although daclizumab offers a low risk of drug specific side-effects, no drug is superior in delaying rejection or BOS or in prolonging long-term survival.

- **Cyclosporine-related neurotoxicity in a patient after bilateral lung transplantation for cystic fibrosis**

Cyclosporine (CsA) is a widely used immunosuppressant following solid organ transplantation. CsA administration is associated with a number of systemic complications, including neurotoxicity. A 33-year-old man with cystic fibrosis, who underwent bilateral lung transplantation, presented with severe neurotoxic symptoms leading to coma in association with CsA administration combined with high doses of methylprednisolone for treatment of an acute rejection episode. After discontinuation of CsA, a quick resolution of his clinical status was observed, as well as of the pathological findings on magnetic resonance imaging (MRI). CsA was replaced with tacrolimus leading to an uneventful course.

- **Initial single-center experience with sirolimus after lung transplantation**

BACKGROUND: Standard immunosuppression after lung transplantation includes calcineurin inhibitors, mycophenolatmofetil, and steroids

Long-term survivors of lung transplantation are often confronted with chronic kidney disease, by definition related to the intake of calcineurin-inhibitors.

Sirolimus is increasingly proposed as an alternative immunosuppressive agent due to its absence of nephrotoxicity and could be used in selected patients.

METHODS: We have prospectively administered sirolimus as an alternative to calcineurin inhibitors in 10 lung transplantation recipients with persistent drug nephrotoxicity, which were switched from tacrolimus to sirolimus. 4 patients had also bronchiolitis obliterans syndrome.

The conversion scheme consisted of an immediate stop of tacrolimus and an 6-8mg loading dose of sirolimus, followed by 4 mg/d; after 5 days, the sirolimus dose was adjusted to maintain trough levels between 12 – 18ng/mL, 6 to 12 ng/mL for combined sirolimus and tacrolimus. Patients were monitored for renal and graft function and clinical status. The mean serum creatinine and azotemia were $240,6 \pm 108,9 \mu\text{mol/l}$ and $18,2 \pm 9,5 \text{ mmol/l}$.

RESULTS: A significant creatinine decrease was observed after 1 week of treatment ($p=0.011$); azotemia decreased after 1 month and remained stable ($p < 0.01$). Pulmonary function tests did not show any significant modification from before sirolimus baseline in patients with or without bronchiolitis obliterans syndrome. There were seven infectious. One patient died of complications related to bronchiolitis obliterans.

CONCLUSION: Sirolimus is a useful alternative immunosuppressant, allowing significant tacrolimus withdrawal in transplant recipients with renal impairment. Sirolimus administration allows recovery of renal function with a low morbidity and is useful for chronic renal impairment rescue after lung transplantation