
**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**

Autoreferát k disertační práci

Oborová rada: Experimentální chirurgie

MUDr. Robert Lischke

Praha 2006

Disertační práce byla vypracována v rámci externí formy doktorandského studia na 3. chirurgické klinice 1. lékařské fakulty UK, Fakultní nemocnice Motol.

Téma: Imunosupresivní terapie u pacientů po transplantaci plic a její komplikace

Oborová rada: Experimentální chirurgie

Uchazeč: MUDr. Robert Lischke
3. chirurgická klinika 1. LF UK
FN Motol
V úvalu 84
150 00 Praha 5
robert.lischke@seznam.cz

Školitel Prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc.

Oponenti Prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc.
Doc. MUDr. Miloš Adamec, CSc.
Prof. MUDr. Vladimír Král, CSc.

Autoreferát rozeslán dne:

Datum obhajoby disertační práce:

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Obsah

1. Cíle studie	
2. Indukční terapie u pacientů po transplantaci plic- první zkušenosti s daclizumabem a porovnání s ATG	4
3. Neurotoxická cyklosporinu u pacienta po bilaterální Tx plic pro CF	14
4. První zkušenosti s užitím sirolimu u pacientů po transplantaci plic	17
5. Summary	25
6. Seznam publikací se vztahem k tématu práce	27

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 především ve vztahu k zadanému tématu hodnoceny 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 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 funkci.

2. 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].

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

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 %)^[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.

Srovnávali jsme efekt nového imunosupresivního protokolu, kde jako preparát k indukční terapii byl užít 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.

Soubor pacientů

Porovnali jsme dva soubory pacientů, léčené podle protokolu A, obsahujícího 12 konsekutivních nemocných transplantovaných v období 2/2002 – 5/2003 a protokolu B, zahrnujícího 13 konsekutivních 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.

Imunosupresivní terapie a profylaktické režimy

Od 2/2002 do 5/2003 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.

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%, 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.

Statistická analýza

K hodnocení diskrétních veličin byl použit chí-kvadrát test (resp. chí-kvadrát test s Yatesovou korekcí), pro spojité 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 konsektivních 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. Demografická data obou skupin pacientů zařazených do studie byly dobře srovnatelné (Tabulka 1). Jediným statisticky signifikantním rozdílem byla doba studené ischemie 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 ischemie však nikdy nepřesáhla běžně tolerovanou dobu studené ischemie 6-8 hodin.

Tabulka 1	Skupina 1 ATG	Skupina 2 Daclizumab	p value
Věk - průměr±s.d.	40±15.0	46±11.4	0.2621
Pohlaví - n			
Muži	6	8	0.5622
Ženy	6	5	
Transplantace plic - n			
Jednostranná Tx plic	7	7	0.8212
Bilaterální Tx plic	5	6	
Studená ischemie pro 1. plíci- medián (minimum, maximum) (min)	255 (175, 395)	195 (150, 255)	0.0333
Studená ischemie pro 2. plíci – medián (minimum, maximum) (min)	370 (275, 426)	342 (270, 360) 2	0.3603
CMV mismatch - n	3	18 (0, 31)	0.9202
Follow up (měsíce) - medián (minimum, maximum)	39 (0, 46)		0.0823

1 označuje t-test

2 označuje χ^2 -test

3 označuje M-W test je Mann-Whitney test

Tabulka 1: Charakteristika pacientů v obou skupinách a jejich srovnání

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 signifikantní.

V obou skupinách byly hodnoceny infekční epizody.

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.

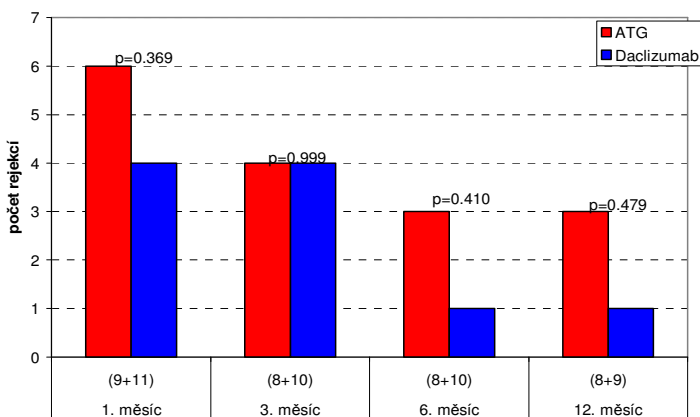
U 7 pacientů ve skupině 2 nedošlo k rozvoji infekčních komplikací během sledovaného období.

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.

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).

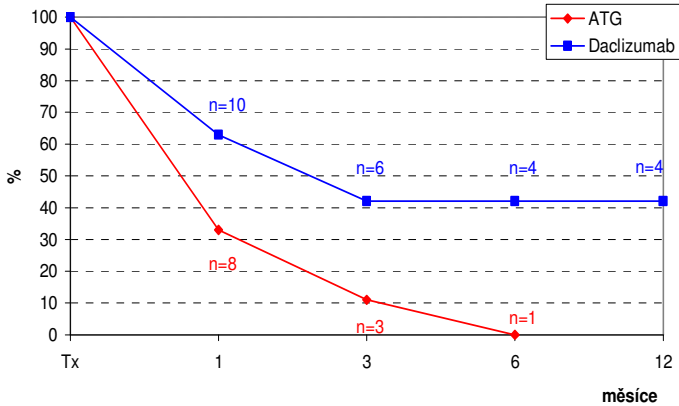
Graf 1: Výskyt epizod akutních rejekcí



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

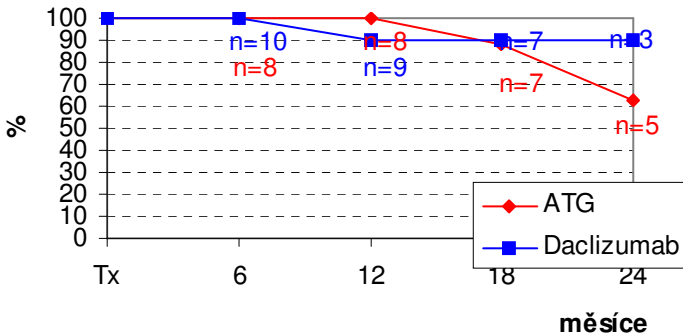
Naopak doba bez epizody akutní rejekce byla výrazně delší ve skupině 2 u pacientů léčených daclizumabem a tento rozdíl byl statisticky signifikantní $p=0.037$ (Graf 2).

Graf 2: Doba bez akutní rejekce
 $p=0.037$



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

Graf 3: Doba bez BOS
 $p=0.551$



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

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

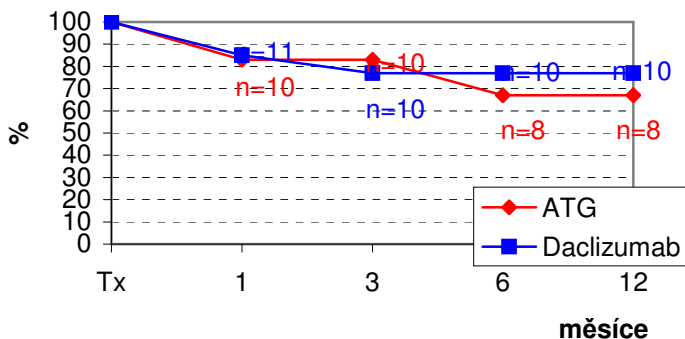
Rovněž přežívání pacientů se signifikantně významně v obou skupinách nelišilo. Ve skupině 1 během sledovaného období zemřeli 4 pacienti (2x dysfunkce štěpu, ischemicko-reperfuční poškození, 2x infekční komplikace). Ve skupině 2 došlo k úmrtí u 3 pacientů (2x dysfunkce štěpu, ischemicko-reperfuční poškození, 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

$p=0.584$



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.

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 redukcí počtu akutních rejekčních epizod po transplantaci solidních orgánů. 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 byla pozorována zvýšená toxicita a/nebo větší výskyt bakteriálních nebo virových infekcí⁹⁻¹¹. 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 transplantaci¹².

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 signifikantně vyšší výskyt infekcí, zejména bakteriálních; tento rozdíl se stal signifikantním pouhé 2 měsíce po transplantaci¹³. 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 pozorován¹⁴. 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 identické¹⁵. 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 přežívání¹⁶.

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 preparátů 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 transplantaci 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 biopticky 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 porovnávací 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 ledvín. 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 porovnan 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 A 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 končeným 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. Abramovicz 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. Benjaminovitz 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, 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.
 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. Bhorade SM, 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.

3. Neurotoxita cyklosporinu u pacienta po bilaterální transplantaci plic pro cystickou fibrózu.

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 z 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

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.

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 mohli 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 prodloužená 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.

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

Neurotoxická spojena s užitím cyklosporinu má významný vliv na morbiditu po orgánových transplantacích. U všech neurologických příznaků, které nelze vysvětlit jinou příčinou, by měla být zvažena. 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 systém 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 systém 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 (1999) 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

4. 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 plice 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.

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 [3]. Vedle inhibitorů kalcineurinu si komplikace po transplantaci vyžadují 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 ^[3,4].

Cílem této studie bylo zhodnotit naše první zkušenosti s užitím SRL po transplantaci 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. 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. V době konverze na SRL tedy všichni pacienti užívali tacrolimus, hladina kreatininu v séru 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 plice, 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.

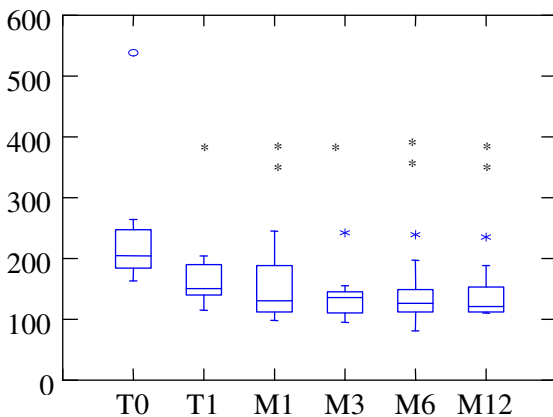
Výsledky

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 a k leukopenii. Rovněž nebyl statisticky významný vzestup hladin cholesterolu. 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 $138,8 \pm 42,0 \mu\text{mol/l}$.

KREATININ $\mu\text{mol/l}$



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

Stejně tak pokles hladiny urey v séru dosáhl hladiny statistické významnosti, ale až v prvním měsíci po konverzi na SRL ($p=0.011$). Tento pokles pokračoval i dalším období. V době konverze byla hladina urey $18,2 \pm 9,5$ mmol/l a ve 12. měsíci po změně na SRL $8,8 \pm 3,6$ 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 upravily k původním hodnotám ($p=N.S.$). 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.

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 anastomosis 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 anastomosis [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 progresse 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 funkci 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 vyžádaly 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 užívajících 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 nefrotoxicke^[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 redukováném 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):1628.
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, Borhade 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, Schneiter 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.

-
22. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Feb;22(2):169-76. Chueh SC, Kahan BD.
- Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int*. 2005 Mar;18(3):261-77. Review.

5. 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

6. Seznam publikací se vztahem k tématu práce

- Pafko P, Lischke R, Simonek J, Stolz A, Schutzner J.
Transplantation of the lung lobe
Rozhl Chir. 2005 Mar;84(3):151-3.
- Lischke R, Simonek J, Stolz AJ, Schutzner J, Belsan T, Marusic P, Pafko P.
Cyclosporine-related neurotoxicity in a patient after bilateral lung
transplantation for cystic fibrosis.
Transplant Proc. 2004 Nov;36(9):2837-9.
- Lischke R, Simonek J, Stolz A, Schutzner J, Pafko P.
Lung transplantation for primary pulmonary hypertension
Vnitr Lek. 2004 Sep;50(9):695-7.
- Lischke R, Simonek J, Stolz A, Schutzner J, Pafko P.
Specific features of lung collection from a donor with a beating heart:
criteria and technique]
Rozhl Chir. 2004 Jul;83(7):303-7.
- Lischke R, Simonek J, Stolz A, Pafko P.
Bilateral pulmonary arteriovenous malformations in patient with
Rendu-Osler-Weber disease.
Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Mar;25(3):461.
- Lischke R, Schutzner J, Stolz A, Simonek J, Pafko P.
Lung transplantation--present status worldwide and in the Czech Republic
Cas Lek Cesk. 2003;142(12):712-6.
- Lischke R, Schutzner J, Pafko P.
Surgical treatment of primary pulmonary hypertension--lung transplantation
Cas Lek Cesk. 2003;142(7):387-9. Review.
- Lischke R, Sarahrudi K, Neuhauser P, Lang P, Wissner W, Klepetko W.
Bronchial anastomoses after lung transplantation: results with single running
suture technique
Chirurg. 2001 Sep;72(9):1048-53.
- Lischke R, Klepetko W.
Healing of bronchial anastomoses in lung transplantation: comparison of two
techniques]
Rozhl Chir. 2000 Jun;79(6):210-4.
- Pafko P, Lischke R, Schutzner J, Simonek J, Stolz A.
Bronchial anastomoses in lung transplantation
Rozhl Chir. 2000 Jun;79(6):207-9.

Pafko P, Schutzner J, Lischke R, David I, Spatenka J.
The first sequential transplantation of both lungs in the Czech Republic
Rozhl Chir. 1999 May;78(5):235-6.

Pafko P, Kabat J, Schutzner J, Lischke R, Cvachovec K, David I, Spatenka J,
Stolz A. The first lung transplantation in the Czech Republic
Rozhl Chir. 1999 Apr;78(4):148-9.

Ceny

**Cena Ethicon Endo-Surgery
Česká chirurgická společnost ČLS JEP**

**Nejlepší odborná práce mladých chirurgů v roce 2004
v kategorii: Klinická práce**

Lischke R
Cyclosporine-related neurotoxicity in a patient after bilateral lung transplantation
for cystic fibrosis.
Transplant Proc. 2004 Nov;36(9):2837-9.