

## Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu płuc – omówienie leków.

### Immunosuppressive therapy after human lung transplantation – drugs presentation.

Paweł Remiszewski

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, Kierownik: prof. dr hab. med. K. Roszkowski

*Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005, 73, 100:107

**Key words:** lung transplantation, immunosuppressive treatment, side effects

Każdy chory po przeszczepieniu dowolnego narządu wymaga leczenia immunosupresyjnego, aby zapobiec szeroko pojętemu odrzucaniu (1,12,16,26,28).

Ze względu na potencjalnie dużą toksyczność zaden z dostępnych obecnie leków nie może być stosowany w monoterapii. Zaleca się podawanie kombinacji leków o synergistycznym działaniu w odpowiednio mniejszych dawkach, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów ubocznych (1,12,16,28).

W ciągu ostatnich kilku lat dokonał się duży postęp w strategii postępowania z chorymi po przeszczepieniu płuc (LTX – lung transplantation) (1,12,16). Tym niemniej wyniki średnio- i długoterminowe nie są zadowalające i znacznie gorsze od uzyskiwanych po przeszczepieniach innych narządów. Według rejestru International Society for Heart and Lung Transplantation, 5 lat przeżywa 47% chorych po LTX (28). W ostatnich latach obserwuje się poprawę wyników leczenia i 5 lat przeżywa 50-64 % chorych (8,26,27, 28).

Zasadniczą przyczyną zgonów w tej grupie chorych jest zespół zarostowego zapalenia oskrzeli (bronchiolitis obliterans syndrome- BOS), uważany za objaw przewlekłego odrzucania i zakażenia (1,12,26). O ile w 1 roku po LTX przeważają zakażenia (43% zgonów) (28), to już w drugim na pierwszy plan wysuwa się BO (12,26,28).

Obydwa powikłania są wynikiem nieadekwatnej w stosunku do potrzeb danego chorego immunosupresji (1,12,26). Stąd bierze się potrzeba badań nad nowymi skuteczniejszymi rodzajami leków oraz opracowywania nowych strategii ich zastosowania (1,12,26).

W publikacji przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia immunosupresyjnego u chorych po LTX.

#### Leczenie immunosupresyjne

Leczenie immunosupresyjne po LTX opiera się na strategii stosowania kilku leków. Obecnie większość ośrodków zaleca schemat trójlejkowy. Składa się on z inhibitora kalcyneuryny (takrolimus- TAC lub cyklosporyna A – CSA), leku antyproliferacyjnego (azatiopryna – AZA lub mykofenolan mofetylu – MMF) i kortykosteroidu (KS) (1,4,9,11,12,16). W początkowym okresie po LTX leki te podaje się parenteralnie, a następnie doustnie (1,9,11,16). Po okresie największego ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania (pierwsze 3-6 miesięcy po LTX) dawki leków immunosupresyjnych stopniowo redukuje się w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów ubocznych (1,9,11,12,16). Dawki inhibitora kalcyneuryny dobiera się zgodnie ze stężeniem we krwi (1,9,11,12,16). Wstępnie nie można przewidzieć jakie dawki leków immunosupresyjnych są optymalnie dla danego chorego (1,11,12,16).

#### Leczenie indukcyjne

Część ośrodków zaleca stosowanie leczenia indukcyjnego w okresie okołoperacyjnym. Polega ono na stosowaniu swoistych p/ciał hamujących funkcję i/lub proliferację limfocytów T. Stosuje się je bezpośrednio przed lub po przeszczepie płuc oraz w przypadku wystąpienia odrzucania (1,11,12,16,28). Oprócz korzyści może ono być również przyczyną ciężkich powikłań. Dlatego zastosowanie tej metody leczenia uzależnione jest od stanu chorego, choroby podstawowej oraz rodzaju przeszczepu. Leczenie indukcyjne może zredukować częstość występowania epizodów ostrego odrzucania a wg. niektórych doniesień także BO (12,18). Ponadto może ono opóźnić wystąpienie odrzucania, do momentu gdy funkcja przeszczepionego narządu będzie bardziej stabilna. Leczenie indukcyjne może

również przyczynić się do opóźnienia włączenia klasycznych leków immunosupresyjnych o działaniu nefrotoksycznym lub podawania ich w mniejszych dawkach np. TAC i CSA (1,11,12,16).

Po zastosowaniu leczenia indukcyjnego zwiększa się natomiast ryzyko wystąpienia zakażeń, które mogą być śmiertelnym powikłaniem, a poza tym zwiększa się częstość występowania potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (1,12,16). Takich działań pozbawione są nowe rodzaje p/ciał uzyskiwanych metodą inżynierii genetycznej (1,12).

Podkreśla się jednak duże koszty leczenia przy zastosowaniu p/ciał antylimfocytarnych (1).

## Grupy leków i ich omówienie

### *Inhibitory kalcyneuryny*

Cyklosporyna A (CSA) preparaty: Sandimmun, Sandimmune, Neoral.

CSA jest cyklicznym peptydem produkowanym przez grzyb *Tolypocladium inflatum*, a jej właściwości immunosupresyjne zostały odkryte w 1976r. (12,20).

Hamuje komórkowe i humoralne reakcje odpornościowe, zapobiega wystąpieniu odrzucania. Ma natomiast mały wpływ na ostre odrzucanie.

Mechanizm działania polega na wiązaniu się z wewnątrzkomórkowym białkiem – cyklofiliną. Kompleks CSA-cyklofilina hamuje działanie enzymu fosfatazy kalcyneuryny (wapnio- i kalmodulinozależna fosfataza) przerywając wczesną fazę aktywacji limfocytów T i produkcję IL-2 oraz innych cytokin (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN $\gamma$ , TNF-alfa, GM-CSF) (1,9,12,20). W wyniku hamowania transkrypcji cytokin dochodzi do odwracalnego hamowania aktywacji, głównie limfocytów T-helper (CD4) (1,12,20).

Wykazano także, że CSA zwiększa ekspresję aktywnej formy czynnika wzrostu (TGF- $\gamma$ ), co według niektórych doniesień może mieć wpływ na włóknienie i powodować późne uszkodzenie przeszczepionego narządu (1). Inne badania nie potwierdzają jednak tej hipotezy (1).

CSA jest dostępna w formie dożyłnej i doustnej. Jako postać doustna występuje w formie zawiesiny lipidowej (Sandimmune) lub mikroemulsji (Neoral). Ten ostatni preparat jest lepiej wchłaniany z przewodu pokarmowego (p.p.) (1,9,20). Po podaniu doustnym wchłanianie jest bardzo zmienne i niecałkowite. Zależy od rodzaju preparatu, spożywanego pokarmu, wydzielania żółci, pasażu przez przewód pokarmowy, rodzaju przeszczepu, stosowanych dodatkowo leków i rodzaju populacji (1,9,12,20).

CSA jako substancja lipofilna wiąże się z białkami osocza (głównie lipoproteinami) w 90-98%. Ma dużą objętość dystrybucyjną. Tylko niewielka część pozostaje we krwi w formie niezwiązanej (1,9).

Biodostępność Sandimmune wynosi średnio 30% (2-89%), a Neoralu średnio 43% (17-68%).

Eliminacja jest dwufazowa z czasem półtrwania od 5 do 27 godzin (1,9,20). Po jej podaniu doustnym obserwowany jest efekt pierwszego przejścia, a metabolizm przy udziale cytochromu P450-3A4 odbywa się w wątrobie, mniej intensywnie w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. W wyniku przemian CSA powstaje przynajmniej 30 metabolitów. Wydalane są one głównie z żółcią, a tylko 6% z moczem (1,9,20).

Leczenie CSA prowadzi się dostosowując dawki leku do stężenia we krwi (1,9,11,12,20).

Zalecane stężenia lecznicze różnią się nieznacznie w poszczególnych ośrodkach i są stopniowo zmniejszane w zależności od czasu jaki upłynął od LTX (1,16,20).

Według Vienna General Hospital stężenia CSA powinny wynosić: w ciągu pierwszych 6 miesięcy od LTX 250-300 ng/ml, w okresie 6-12 miesięcy 200-250 ng/ml, między 12 a 24 miesiącem  $\pm$ 200 ng/ml, a > 24 miesiąca 150-200 ng/ml (11).

### *Takrolimus (FK-506, Prograf) – TAC*

Jest to związek o budowie makrolidowej wyodrębniony ze *Streptomyces tsukubaensis* w 1984r (12).

TAC ma odmienną budowę strukturalną niż CSA, ale zasadniczy mechanizm działania immunosupresyjnego, czyli hamowania fosfatazy kalcyneuryny, jest podobny (1,9,12). Lek ten wiąże się z wewnątrzkomórkowym białkiem FK-506 znacznie silniej niż CSA, dlatego jego działanie jest 10-100 x silniejsze (1,9,12).

TAC nie zwiększa ekspresji aktywnej postaci TGF- $\beta$  i nie ma w stężeniu terapeutycznym wpływu na aktywność p-glikoproteiny (1).

TAC jest dostępny w formie doustnej i dożyłnej (1). Biodostępność jest zmienna i wynosi 14-22% (1). Szczyt stężenia we krwi osiąga po 1,5-3,5 h. Jest metabolizowany dwufazowo, a czas półtrwania wynosi 12 h. Metabolizm dokonuje się przy udziale cytochromu P-450-3A4 do przynajmniej 15 metabolitów, z których 2 mają udowodnione działanie immunosupresyjne (1,9). Mniej niż 1% wydalają się z moczem w formie niezmiennionej. Jest silnie wiązany przez białka (75-99%), głównie albuminy, kwas  $\beta$ -1 glikoproteinowy i erytrocyty (1,9).

Leczenie prowadzi się dostosowując dawki do stężenia we krwi (1,9,11,12). Zalecane stężenia terapeutyczne wg Vienna General Hospital: w ciągu

pierwszych 2 tygodni po LTX 18-20 ng/ml, w następnym okresie do 3 miesięcy 15-18 ng/ml, pomiędzy 3-6 miesiącem 12-15 ng/ml, 6-12 miesiąc 10-12 ng/ml, a powyżej 2-giego roku  $\pm 10$  ng/ml (11).

### **Toksyczność CSA i TAC**

1. Nefrotoksyczność obydwu leków jest podobna. Występuje u około 1/3 chorych i najczęściej jest wynikiem niekontrolowanego wzrostu stężenia leku we krwi. Występuje wówczas ostra forma nefrotoksyczności, która jest potencjalnie odwracalna po redukcji dawki. Mechanizm tego uszkodzenia polega na skurczu tętniczek doprowadzających, co powoduje redukcję przepływu nerkowego, obniża filtrację kłębkową i nasila retencję sodu. Przewlekła nefrotoksyczność związana jest z nieodwracalnymi zmianami strukturalnymi, które są spowodowane przewlekłym niedokrwieniem i bezpośrednim toksycznym działaniem leku na miąższ nerek (1,9,20). Leczenie polega na jak najszybszej redukcji dawki lub zamianie na inny lek immunosupresyjny (1,20).

2. Nadciśnienie tętnicze częściej występuje po CSA. Z reguły dochodzi do wzrostu ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w stopniu łagodnym i średnim. Może dotyczyć nawet 50-60 % chorych. Rozwijają się najczęściej w ciągu kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Chorzy wymagają kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz odpowiedniego leczenia (można stosować blokery kanału wapniowego i ACE-inhibitory) (1,9,20)

3. Neurotoksyczność częściej rozwija się po TAC i objawia się:

- bólami głowy, czasem o typie migrenowym, które mogą dotyczyć 30% chorych.
- mrowieniami, drętwieniami, pieczeniem, uczuciem gorąca i zimna kończyn.
- zmęczeniem, osłabieniem percepcji, zaburzeniami pamięci i równowagi, drgawkami.

Ciężką neurotoksyczność, która może być związana z niskim stężeniem cholesterolu, charakteryzuje obecność zmian w istocie białej widocznych w tomografii komputerowej lub badaniu rezonansu magnetycznego mózgu. Wysokie stężenie TAC we krwi może wywołać zaburzenia świadomości i śpiączkę (1,9,20).

4. Nietolerancja glukozy i cukrzyca częściej są obserwowane u chorych leczonych TAC. Przyjmowanie inhibitorów kalcyneuryny może prowadzić nawet do ciężkiej postaci cukrzycy (1,9).

5. Hiperlipidemia częściej występuje po CSA i jest równie częsta jak nadciśnienie tętnicze.

6. Przerost włosów i hirsutyzm występują po podaniu CSA odpowiednio u 10 i 30% chorych. Z kolej łysienie występuje przede wszystkim po TAC.

7. Hepatotoksyczność obserwowana jest u mniej niż 5% chorych. Najczęściej obserwuje się wzrost aktywności transaminaz, GGTP i stężenia bilirubiny.

8. Hiperurykemia, hiperkaliemia i hipomagnezemia, objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunka), zapalenie trzustki, zespół hemolityczno-mocznicy i ginekomastia są obserwowane rzadko, równie często po obydwu lekach (1,9,12).

### *Interakcje*

Zarówno TAC i CSA są metabolizowane przez cytochrom P-450 izoenzym 3A4 podobnie jak wiele innych leków. Leki te można podzielić na indukujące i hamujące aktywność tego układu (1,9,12,20).

Leki indukujące przyspieszają metabolizm inhibitorów kalcyneuryny, obniżając ich stężenie we krwi. Jeżeli dawka CSA lub TAC nie zostanie odpowiednio zwiększona może nastąpić odrzucanie przeszczepionego narządu (1,9). Do leków indukujących zalicza się między innymi ryfampicynę i leki p/drgawkowe: fenytoinę, fenobarbital i karbamazepinę (1,9,20).

Leki hamujące aktywność cytochromu P450 opóźniają metabolizm TAC i CSA. W konsekwencji ich stężenie może podnieść się znacząco, co grozi wystąpieniem objawów ubocznych wcześniej omówionych i powikłań infekcyjnych. Dawkę leku immunosupresyjnego należy wówczas zmniejszyć. Do leków hamujących zalicza się antybiotyki makrolidowe, doksycyklinę, imidazolowe leki p/grzybicze, blokery kanału wapniowego (szczególnie diltiazem i werapamil), propafenon, leki hormonalne (kortykosteroidy o działaniu anabolicznym, metyloprednizolon, doustne leki antykoncepcyjne, tamoksyfen i northandrolone), metoklopramid, cymetydynę i alkohol (1,9,20).

Decydując się na podanie leku metabolizowanego przez cytochrom p-450 należy monitorować stężenie CSA/TAC we krwi oraz obserwować czy nie pojawiają się objawy niepożądane (1,9,20).

Zalecając każdy nowy lek należy rozważyć wszystkie skutki uboczne wynikające z możliwych interakcji. Należy unikać łącznego podawania inhibitorów kalcyneuryny z innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami aminoglikozydowymi, amfoterycyną B, ko-trimoksazolem w dużych dawkach, foskarnetem, acyklowirem, melfalanu, kolchicyną i fibratami (1,9).

Inhibitory kalcyneuryny mogą wywołać hiperkaliemię, dlatego szczególnie ostrożnie należy stosować inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny i diuretyki zatrzymujące potas (1,9).

Rodzaj spożywanego pokarmu również może mieć znaczący wpływ na wchłanianie inhibitorów kalcyneuryny. Przykładem jest sok grejpfrutowy istotnie zwiększający biodostępność CSA i TAC. Jest on inhibitorem jelitowego cytochromu P450, który jest odpowiedzialny za efekt pierwszego przejścia, ale nie ma wpływu na cytochrom P450 w wątrobie (1,9).

Dieta bogatobiałkowa sprzyja wchłanianiu inhibitorów kalcyneuryny zwiększając ich stężenie we krwi (1,9).

### **Tacrolimus versus cyklosporyna A**

Nie ma dużych, randomizowanych, wielośrodkowych badań potwierdzających większą efektywność i skuteczność TAC w porównaniu do CSA w leczeniu chorych po LTX (14,20, 24). Dlatego wybór rodzaju inhibitora kalcyneuryny zależy od objawów ubocznych czy preferencji danego ośrodka (1,14, 20, 24).

Dotychczasowe badania potwierdzają mniejszą liczbę epizodów ostrego odrzucania po leczeniu przy użyciu TAC w porównaniu do leczenia CSA. Jednak czas przeżycia jest podobny. Wyjątkiem jest doniesienie Reichenspernera i wsp. (18), który analizował 78 chorych po LTX leczonych wg 3 różnych schematów: 1. CSA+AZA+RATG+KS, 2. TAC+AZA+KS, 3. TAC+MMF+KS. Częstość występowania ostrego odrzucania była mniejsza w grupie 2 i 3 niż w 1. Zarostowe zapalenie oskrzelików (BO, BOS) występowało istotnie rzadziej w grupie 3 niż w pozostałych. Częstość występowania zakażeń była podobna we wszystkich grupach, a wskaźnik przeżycia znacznie wyższy wśród leczonych TAC (1- i 3-letni czas przeżycia odpowiednio 93 i 71%) w porównaniu do leczonych CSA.

Badanie Zuckermana i wsp. (30) porównywało 2 grupy 74 chorych po LTX leczonych CSA+MMF+P lub TAC+MMF+P. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ostrego odrzucania i czasie przeżycia w obu grupach. Również częstość występowania objawów ubocznych była podobna (30).

Międzynarodowe, retrospektywne badanie potwierdziło znacząco mniejszą częstość epizodów ostrego odrzucania i stabilizację lub poprawę wartości badań czynnościowych płuc u chorych z BOS po zamianie CSA na TAC, jednak bez wpływu na czas przeżycia. Nie obserwowano również zwiększenia częstości powikłań po wprowadzeniu TAC (24).

### **Sirolimus (SIR, rapamycyna) i everolimus (analog sirolimusu)**

Jest to hydrofobowy, makrocykliczny lakton produkowany przez *Streptomyces hygroscopicus*, ze strukturą niezwykle podobną do TAC (12). Lek wiąże się z tym samym białkiem wewnątrzkomórkowym tworząc kompleks sirolimus. Kompleks ten blokuje sygnał transdukcji z receptora dla IL-2 przez wiązanie białka. SIR hamuje przejście limfocytów T z fazy G1 do S cyklu komórkowego (1, 25). Ma podobny hamujący efekt na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, co może mieć znaczenie w zapobieganiu i leczeniu przewlekłego naczyniowego odrzucania. W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach po przeszczepieniu płuc stwierdzono hamowanie odpowiedzi fibroproliferacyjnej co może mieć znaczenie w leczeniu (BOS) (1, 25).

SIR jest dostępny wyłącznie w formie doustnej. Wchłania się szybko, a szczyt stężenia we krwi osiąga po 1-3 h. Jednak biodostępność tego leku jest mała z powodu efektu 1-go przejścia. Wchłanianie zależy od rodzaju diety (1).

SIR jest silnie wiązany przez krwinki czerwone. Jego metabolizm w wątrobie odbywa się przez cytochrom P450-3A do metabolitów, które nie mają właściwości immunosupresyjnych. Czas półtrwania SIR wynosi 62 h u chorych po przeszczepie nerek i leczonych CSA. Dlatego lek ten stosowany jest 1 x dziennie. Zaleca się dostosowywanie jego dawki do stężenia we krwi – 8 ng/ml (zakres 4-12 ng/ml) w skojarzeniu z CSA i 16 ng/ml (zakres 12-20 ng/ml) bez CSA (1).

### **Objawy uboczne (1,25)**

1. Leukopenia, trombocytopenia i hiperlipidemia (hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia) – zależne od dawki leku.

2. Objawy ze strony układu pokarmowego: bóle brzucha, zaburzenia funkcji wątroby, zapalenie trzustki, biegunka.

3. Bóle stawowe

4. Tachykardia

5. Śródmiąższowe zapalenie płuc

6. Potęguje neurotoksyczne działanie CSA.

Obecnie SIR stosowany jest w kombinacji z CSA i KS w leczeniu podtrzymującym po przeszczepieniu nerek zmniejszając istotnie liczbę epizodów ostrego odrzucania. Stosowany samodzielnie nie wykazuje wyższości nad schematami opartymi o CSA (1), chociaż były to relatywnie małe badania.

Istnieją tylko pojedyncze badania skuteczności SIR obejmujące małe grupy chorych po LTX. Ostateczna ocena skuteczności SIR będzie możliwa po wykonaniu dużych randomizowanych badań wielośrodkowych (3,25).

### **Leki hamujące syntezę DNA**

#### **Azatiopryna (AZA) – Imuran**

AZA jest syntetycznym imidazolem, pochodną 6-merkaptopuryny, która działa jak antymetabolit i hamuje syntezę puryn. Poprzez hamowanie syntezy DNA, AZA zakłóca fazę S podziału komórkowego limfocytów, hamując proliferację zarówno limfocytów T i B (1,9,12).

Czas półtrwania wynosi 4 h, ale działanie immunosupresyjne jest znacznie dłuższe, dlatego podawana jest raz dziennie (1). Lek metabolizowany jest głównie w wątrobie, a tylko mała ilość AZA jest wydalana z moczem. Działanie leku może potęgować niewydolność nerek (1,9).

AZA jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Zalecana dawka wstępna wynosi 4-5 mg/kg, a dawka podtrzymująca 1-4 mg/kg doustnie. W czasie leczenia należy kontrolować liczbę leukocytów i dobierać dawki leku tak, aby liczba leukocytów nie była mniejsza niż  $4 \times 10^9/L$ . Objawy uboczne stosowania AZA to: zależne od dawki działanie supresyjne na szpik (może wystąpić leukopenia, anemia i trombocytopenia), hepatotoksyczność (żółtaczkacholestatyczna, rzadko zespół Budd-Chiari), nudności, wymioty i łysienie (zwykle czasowe). Rzadko obserwowane są reakcje nadwrażliwości (gorączka, osłabienie, artralgia, mialgia, wysypka, biegunka, hipotensja, śródmiąższowe zapalenie nerek), zapalenie trzustki, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie żył po podaniu dożylnym (1,9)

AZA jest stosowana u chorych po LTX w leczeniu podtrzymującym w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i KS (1,9). Jednak obecnie jest wypierana przez Mykofenolan mofetylu, który wydaje się być skuteczniejszy niż AZA (1). Podkreślić należy, że AZA nie powinna być łączona z allopurinolem, gdyż może to prowadzić do ciężkiej pancytopenii. Jeżeli obydwa leki są podawane jednocześnie konieczna jest redukcja dawki AZA o 25-30% i częstsza kontrola morfologii krwi. Postać dożylna powinna być podawana w zacienionej butelce gdyż jest wrażliwa na światło (9).

#### **Mykofenolan mofetylu – MMF (CellCept)**

Kwas mykofenolowy jest naturalnym produktem fermentacji wielu rodzajów *Penicillium*. Jest niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny, enzymu cyklu syntezy de novo puryn (1,9,12). MMF jest syntetycznym estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego, który jest alternatywnym lekiem immunosupresyjnym do AZA (1,9,12).

Synteza puryn może odbywać się 2 drogami: de novo i ratunkową. Większość komórek może wyko-

rzystywać obydwie, ale proliferujące limfocyty są zależne wyłącznie od syntezy de novo. Ponieważ MMF hamuje wyłącznie syntezę de novo, selektywnie działa na proliferujące limfocyty T i B. Poza tym oddziałuje wyłącznie na typ II izoformy dehydrogenazy monofosforanu inozyny, która dominuje w proliferujących limfocytach (1). W rezultacie tego MMF działa na limfocyty, a w niewielkim stopniu na inne proliferujące komórki. Z tego powodu ma wysoki wskaźnik terapeutyczny. W przeciwieństwie do MMF, AZA hamuje syntezę puryn na wielu etapach i ma duży wpływ na inne proliferujące komórki. (1)

MMF hamuje zarówno odpowiedź komórkową jak i humoralną (1). Wczesne etapy aktywacji limfocytów T, w tym produkcja IL-2, nie są zaburzone a komórka zostaje zahamowana w fazie S cyklu komórkowego. MMF hamuje również proliferację ludzkich komórek mięśni gładkich, co ma znaczenie w leczeniu przewlekłego odrzucania (1).

Jest dostępny w formie dożylniej i doustnej. Po podaniu doustnym jest wchłaniany szybko i przekształcony w formę aktywną kwasu mykofenolowego. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 94%, dlatego dawki dożylnie i doustne są takie same (1).

Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 1-2 h od podania doustnego. MMF przechodzi jelitowo-wątrobową recyrkulację, która powoduje wystąpienie drugiego piku stężenia we krwi między 6-12 godziną od podania (1).

MMF jest silnie wiązany przez albuminy, a działanie farmakologiczne ma wyłącznie frakcja wolna leku. Czas półtrwania wynosi 18 h (1).

#### *Objawy uboczne*

MMF jest z reguły dobrze tolerowany i nie ma toksycznego działania na nerki, metabolizm czy układ sercowo-naczyniowy. Głównym działaniem ubocznym zależnym od dawki jest uszkodzenie szpiku (najczęściej leukopenia, rzadko małopłytkowość i niedokrwistość), ale występuje znacznie rzadziej niż po AZA. Częste są za to objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego nudności i biegunki. Rzadziej obserwowane są dyspepsje, wymioty bóle brzucha, zapalenia przełyku i trzustki oraz krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje (1,9). U niektórych chorych w trakcie leczenia mogą występować bóle głowy, czasem dokuczliwe. Objawy uboczne mogą się nasilać u chorych z niewydolnością nerek (1).

**Mykofenolan mofetylu versus azatiopryna**

Trzy duże randomizowane wieloośrodkowe przeprowadzone badania wśród chorych po przeszczepieniu nerki potwierdziły znaczące zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania u chorych leczonych MMF w porównaniu do leczonych AZA (7).

Podobne wyniki uzyskano w dużym randomizowanym badaniu, w grupie 578 chorych po przeszczepieniu serca. Chorzy leczeni MMF mieli znacząco mniejszą liczbę epizodów ostrego odrzucania i znacząco lepszy czas przeżycia (89% AZA i 94% MMF) w 1 roku po przeszczepie serca (13).

Wyniki leczenia MMF chorych po LTX nie są jednoznaczne. Cztery małe nierandomizowane, retrospektywne analizy wskazują na znacząco mniejszą liczbę epizodów ostrego odrzucania u leczonych MMF w porównaniu do leczonych AZA (2,15,20,23). Podkreślić jednak należy, że w badaniach tych uzyskane wyniki porównywano z historycznymi danymi chorych wcześniej leczonych AZA z których stworzono grupy kontrolne.

Jednak prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie Palmera i wsp. (17) obejmujące 81 chorych po LTX, nie wykazało żadnych znaczących różnic w częstości występowania epizodów ostrego odrzucania pomiędzy grupą chorych leczonych MMF i AZA.

Obecnie zakończono duże międzynarodowe, prospektywne i randomizowane badanie porównujące skuteczność leczenia przy zastosowaniu: I CSA+AZA+KS i II CSA+MMF+KS. Decyzje o podaniu lub nie podawaniu leczenia indukcyjnego pozostawiono w gestii poszczególnych lekarzy. 3-letnia analiza 315 chorych wskazuje, że częstość występowania epizodów ostrego odrzucania, BO i zakażeń była podobna w obydwu grupach. 3 lata przeżyło 69% chorych leczonych AZA i 75 % leczonych MMF, ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (5).

**Leki biologiczne – leczenie indukcyjne**

Jest to grupa leków składająca się z różnych odmian p/ciał uzyskiwanych w sposób naturalny lub przy użyciu metod inżynierii genetycznej, skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym limfocytów T (1,11). Obecnie ich podawanie zalecane jest w okresie okołoperacyjnym oraz w okresie ostrego i przewlekłego odrzucania (1,12).

Globulina antytymocytarna(ATG), globulina antylimfocytarna

Jest to grupa produktów bazujących na poliklonalnych p/ciałach produkowanych metodą immu-

nizacji królików lub koni. Jako materiału immunizacyjnego używa się ludzkich komórek grasicy lub ludzkich limfocytów. Następnie izoluje się i oczyszcza p/ciała przeciwko ludzkim komórkom (1).

Mechanizm działania polega na głębokim i gwałtownym obniżeniu liczby krążących limfocytów T poprzez kilka mechanizmów zależnych od receptora Fc takich jak cytoliza zależna od dopełniacza lub od p/ciał mediowana komórkowo, a ponadto opsonizacja i fagocytoza przez makrofagi. Dodatkowo ATG hamuje funkcje limfocytów (1).

Na uwagę zasługuje tzw. efekt pierwszej dawki lub zespół wydzielania cytokin, który polega na wydzielaniu przez limfocyty T TNF i innych cytokin, po podaniu pierwszej dawki ATG, (1).

Lek podawany jest w 4-8 h wlewie dożylnym, najczęściej w dawce 2,5 mg/kg/dobę w 1,2,3,5,7 dniu po operacji lub w ciągu kolejnych 5 dni (1,11,16). W przypadku, gdy chory jest niestabilny hemodynamicznie lub występuje zespół poreperfuzyjnego uszkodzenia, rozpoczęcie leczenia ATG może być opóźnione (11,16).

Przed podaniem 1 dawki zaleca się wykonanie próby biologicznej. Podaje się 10% dawki całkowitej leku, w powolnym wlewie, monitorując parametry hemodynamiczne i oddechowe (11,16). Objawy efektu 1 dawki można wyeliminować lub zmniejszyć stosując paracetamol, leki antyhistaminowe lub KS (1,16). Rzadko po podaniu ATG może wystąpić ciężka reakcja anafilaktyczna, manifestująca się gorączką, dreszczami, obrzękiem płuc, hipoksją i w niektórych przypadkach ciężką niewydolnością oddychania (1,16).

ATG może wywołać trombocytopenię. Obniżenie liczby płytek poniżej  $20 \times 10^9/L$  jest wskazaniem do przetoczenia masy płytkowej, ale nie stanowi p/wskazania do kontynuowania leczenia ATG (11,16). Inne rzadsze objawy po podaniu ATG to: leukopenia i anemia (16). W miejscu podania leku może wystąpić reakcja zapalna (ból, zaczerwienienie i zapalenie żył). Z tego powodu zaleca się podawanie ATG przez wkłucie centralne (1,16).

U chorych leczonych ATG wzrasta ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i zakażeń (1,16).

Istnieje stosunkowo mało badań porównujących wyniki leczenia konwencjonalnego i skojarzenia indukcyjnego+konwencjonalne. W prospektywnym, randomizowanym badaniu Palmera i wsp. (18) ostre odrzucanie wystąpiło u 23 % chorych leczonych indukcyjnie i u 55% leczonych wyłącznie w sposób konwencjonalny (18). Stwierdzono mniejszą częstość występowania BO po leczeniu indukcyjnym, ale różnica nie była istotna statystycznie. Przeżycia

1- i 2-letnie w obydwu grupach były podobne. Nie stwierdzono również różnic w częstości występowania zakażeń i nowotworów (18).

#### **Monoklonalne p/ciała anty-CD3 (OKT3)**

Są to monoklonalne, mysie p/ciała skierowane przeciwko kompleksowi białek budujących CD3, zlokalizowanych na powierzchni limfocytów T. OKT3 wiążąc się z CD3 indukują spadek liczby limfocytów T i upośledzają ich funkcje (1,12).

Lek stosowany jest dożylnie. Zaleca się podawanie 5 mg/dobę (1). Objawy uboczne wynikają z działania OKT3. Częsty może być tzw. efekt 1 dawki lub zespół wydzielania cytokin, który manifestuje się gorączką dreszczami, osłabieniem, drżeniem mięśniowym, nudnościami, wymiotami i bólami brzucha. Rzadziej występują bóle w klatce piersiowej, duszność, świsty, obrzęk płuc, nadciśnienie tętnicze lub hipotensja i objawy wstrząsu. Mogą pojawić się zaburzenia neurologiczne pod postacią aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (z objawami oponowymi, pleocytozą, prawidłowym lub obniżonym poziomem glukozy oraz negatywnymi wynikami badań mikrobiologicznych i wirusologicznych), encefalopatii i obrzęku mózgu. W wyniku wydzielania cytokin może również wystąpić upośledzenie funkcji nerek, większe ryzyko zakażeń CMV i wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej. Rzadziej występują reakcje anafilaktyczne (1).

Badanie Reichenspunera i wsp. (22) porównywało skuteczność ATG i OKT3. Ostre odrzucanie nie wystąpiło u 25% chorych leczonych OKT3 i u 67% chorych leczonych ATG. Podkreślić należy, że przedstawione grupy nie były porównywalne statystycznie. Niemniej różnica jest tak znacząca, że wydaje się, że zastosowanie ATG daje większe korzyści.

Badanie przeprowadzone na Uniwersytecie Stanford na grupie 127 chorych po LTX potwierdza, że podanie ATG poprawia czas przeżycia oraz zmniejsza częstość występowania ostrego odrzucania, bronchiolitis obliterans syndrome i zakażeń spowodowanych przez CMV w porównaniu do chorych leczonych OKT3 (15).

Monoklonalne p/ciała przeciwko receptorowi dla interleukiny-2 (IL-2) – daclizumab i basiliximab.

IL-2 stymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów T. Wiąże się z receptorem dużej czułości na powierzchni limfocytów T, zbudowanym z 3 białek: CD 25, CD 122 i CD 132 (1,11). Monoklonalne p/ciała przeciwko receptorowi dla IL-2 blokują selektywnie aktywację limfocytów T, podczas gdy ATG i OKT 3 mają działanie nieselektywne, obniżając ich liczbę we krwi krążącej (12).

Basiliximab i daclizumab są produkowane przy zastosowaniu metod inżynierii genetycznej. Pierwszy jest chimerą ludzkiego i mysiego p/ciała, a drugi jest całkowicie ludzkim p/ciałem (1,12).

Leki te podaje się do żył obwodowych (1), ponieważ nie aktywując limfocytów T, nie wywołują efektu pierwszej dawki. Nie zwiększają ryzyka wystąpienia zakażeń i choroby limfoproliferacyjnej. Okazjonalnie po ich podaniu obserwowane są reakcje nadwrażliwości (1).

Małe jednośrodkowe badania potwierdzają ich skuteczność w zapobieganiu wystąpienia ostrego odrzucania u chorych po LTX. Konieczne jest jednak przeprowadzenie dużych, wielośrodkowych, randomizowanych badań oceniających skuteczność w stosunku do ATG i OKT3 (1,12).

#### **Kortkosteroidy (KS)**

Stanowią najstarszą grupę leków. Oddziałują zarówno na wrodzoną jak i nabytą odporność oraz posiadają działanie przeciwzapalne (1).

Hamują funkcję makrofagów oraz prezentację antygenów. Mają wpływ na biosyntezę cytokin (IL-1,2 i interferonu-gamma), białek, RNA i DNA limfocytów, hamując proliferację zarówno limfocytów B i T. Zmniejszają ekspresję MHC i cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek. Mogą również indukować apoptozę w limfocytach (1).

W transplantologii stosuje się najczęściej prednizon, prednizolon i metyprednizolon ze względu na silne właściwości immunosupresyjne a słabą aktywność mineralokortykoidową. KS stosuje się w leczeniu podtrzymującym u chorych po przeszczepie oraz w przypadku ostrego i przewlekłego odrzucania. Ze względu na bardzo liczne efekty uboczne dąży się obecnie do podawania minimalnych dawek podtrzymujących (1).

## Piśmiennictwo

1. Banner N.R. i Lyster H.: Pharmacological immunosuppression. W Lung Transplantation. Red. N.R. Banner, J.M. Polak, M. Yacoub. Cambridge University Press 2003, 205.
2. Bhorade S.M. i wsp.: Comparison of three tacrolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003, 3, 1570.
3. Cahill B.C. i wsp.: Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2003, 22, 169.
4. DeMeo i wsp.: Clinical status of lung transplantation. *Transplantation* 2001, 72, 1713-24.
5. Glanville A.R. i wsp.: Mycophenolate mofetil vs azathioprine in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a 3-year international randomized trial. *J. Heart Lung Transplant* 2003, 22, supl 1, s207.
6. Griffith B.P. i wsp.: A prospective randomized trial of FK 506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. *Transplantation* 1994, 57, 848.
7. Halloran P. i wsp.: 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.
8. Haverich A i Gorler H.: Experience with cyclosporine: from revolution to evolution of immunosuppressive protocols in thoracic organ transplantation. *Transplant. Proc.* 2004, 36 (suppl. 2S), 314S.
9. Hertz M.I. i wsp.: Manual of lung transplant medical care. Fairview Publications, Mineapolis 1999.
10. Keenan i wsp.: Long-term follow-up clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine for lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1998, 17, 61.
11. Klepetko W. i wsp.: LuTx – manual. AKH Wien, 2003.
12. Knoop C. i wsp.: Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. W Lung transplantation. Red. Boe J., Estenne M., Weder W. *Eur. Respir. Monogr.* 2003, 8, 26, 105-129.
13. Kobashigawa J. i wsp.: A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate mofetil investigators. *Transplantation* 1998, 66, 507-515.
14. Lama R. i wsp.: Lung transplants with tacrolimus and mycophenolate mofetil: a review. *Thoracic Transplantation* 2003, 35, 1968.
15. Moffat S.D. i wsp.: Lung transplantation: a decade of experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2005, 24, 145.
16. Moon M.R. i wsp.: Early postoperative care of lung and heart-lung transplant recipients. W Heart and lung transplantation. Red. Reitz B. i Theodore K. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2002.
17. O'Hair D.P. i wsp.: Preliminary experience with mycophenolate mofetil used after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant* 1998, 17, 768.
18. Palmer S.M. i wsp.: Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest* 1999, 116, 127.
19. Palmer S.M. i wsp.: Results of randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001, 71, 1772.
20. Parekh K i wsp.: Use of cyclosporine in lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2004, 36 (supl. 2S), 318S.
21. Reichenspurner H. i wsp.: Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. *Transplantation* 1999, 68, 67.
22. Reichenspurner H. i wsp.: RATG-induction therapy significantly reduces incidence of acute pulmonary rejection compared to OKT3 treatment. *J. Heart Lung Transplant.* 1996, 15, 103.
23. Ross J. i wsp.: Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience. *J. Heart Lung Transplant* 1998, 17, 768.
24. Sarahrudi K. i wsp.: International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004, 127, 1126.
25. Shirit D. i wsp.: Role of sirolimus, a novel immunosuppressive drug in heart and lung transplantation. *Respir. Med.* 2004, 98, 892.
26. Singer L.G. i wsp.: Long-term management and outcome of heart-lung and lung transplant recipients. W Heart and lung transplantation. Red. Reitz B. i Theodore K. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2002, 434.
27. Speich R. i wsp.: Ten years of lung transplantation in Switzerland: results of the Swiss Lung Transplant Registry. *Swiss Med. Wkly* 2004, 134, 18.
28. Trulock E.P. i wsp.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report – 2004. *J. Heart Lung Transplant*
29. Zuckerman A. i wsp.: Comparison between mycophenolate mofetil – and azathioprine – based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant* 1999, 18, 432.
30. Zuckerman A. i wsp.: Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of 2-center prospective randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003, 125, 784.

Wpłynęła: 24.08.2004 r.

Adres: III Klinika Chorób Płuc, IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa