

Nefropatia pocyklosporynowa u chorych po przeszczepie serca – istotny problem kliniczny

Cyclosporine-induced nephropathy in patients after heart transplantation – a significant clinical problem

Krzysztof Dziewanowski¹, Michał Kurowski², Elżbieta Kopec¹, Benita Busz-Papież²

¹Ośrodek Nefrologiczno-Transplantologiczny, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin

²Oddział Kardiologiczny, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin

Kardiologia 2006; 64: 522-525

Przeszczepy serca stały się obecnie metodą z wyboru w leczeniu chorych z trwałym, niepoddającym się leczeniu zachowawczemu uszkodzeniem mięśnia sercowego. Najczęstsze przyczyny stanowiące wskazanie do przeszczepienia serca u dorosłych to zaawansowana kardiomiopatia powstała w wyniku progresji choroby wieńcowej, kardiomiopatia pozapalna, zejściowe postaci wad zastawkowych serca. U dzieci najczęstsze przyczyny kwalifikacji do przeszczepów to ciężkie wrodzone wady serca, różnego typu kardiomiopatie (rozstrzeniowa, przerostowa, restrykcyjna), zapalenie mięśnia sercowego, ciężka niewydolność krążenia powstała w wyniku złożonych wad zastawkowych serca itp. [1, 2].

Liczba wykonywanych przeszczepów jest znaczna, chociaż ciągle niewystarczająca z powodu braku dostatecznej liczby dawców. Na świecie liczba zabiegów przekracza 4000 rocznie, przy czym ok. 50% wykonywanych jest w USA, a pozostała część głównie w Europie. W Polsce w 4 ośrodkach kardiologicznych (Zabrze, Kraków, Instytut Kardiologii i CSK MSWiA w Warszawie) roczna liczba zabiegów przekracza 100 (np. w 2001 r. było ich 129, w 2004 r. – 105) [3].

Obecnie wyniki transplantacji serca są bardzo dobre. Roczne przeżycie chorych wynosi ponad 80%, 5-letnie 70%. Blisko 90% chorych osiąga po przeszczepie pełną wydolność fizyczną i psychiczną [1, 3].

Ogromna poprawa wyników, którą osiągnięto w ostatnich latach, była możliwa dzięki zsumowaniu się

szeregu korzystnych czynników, takich jak: coraz większe doświadczenie zespołów transplantacyjnych, udoskonalenie samej techniki transplantacji i przechowywania pobranych narządów, unowocześnienie i poprawa jakości aparatury stosowanej przy przeszczepach, wreszcie, co wydaje się najistotniejsze, stosowanie coraz bardziej efektywnego leczenia supresyjnego [2, 4, 5].

Początkowo nienajlepsze wyniki transplantacji w latach 60. i 70. XX w. w dużym stopniu zależały od niewystarczającej immunosupresji, opartej na immuranie i steroidoterapii. Przełomem stało się zastosowanie cyklosporyny A (CsA – 1980 r.). Lek ten początkowo był łączony ze steroidami, jednakże wykazano, iż jeszcze lepsze wyniki osiągnięto przy leczeniu trójlekowym (CsA + steroidy + immuran). Ten typ leczenia obecnie dominuje w większości ośrodków transplantacyjnych. W ostatnich latach zaznacza się jednak tendencja do stopniowego wycofywania się, zwłaszcza u niektórych chorych, ze steroidoterapii, jak również do stosowania nowej grupy leków immunosupresyjnych, takich jak takrolimus w zastępstwie CsA czy Cell-Cept w zastępstwie immuranu. Pojawiają się też pierwsze doniesienia o próbach terapii z wykorzystaniem rapamycyny i blokerów receptorów interleukiny 2 (IL-2). Standardem terapii pozostaje jednak nadal rutynowe stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus) jako podstawowych leków immunosupresyjnych.

Działanie CsA polega na selektywnym hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Lek ten po dotarciu

Adres do korespondencji:

Krzysztof Dziewanowski, Ośrodek Nefrologiczno-Transplantologiczny, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, tel.: +48 91 454 10 07 w. 314, 213, faks: +48 91 453 62 46, e-mail: nefrologia@spwyszczecin.pl

Praca wpłynęła: 31.10.2005. Zaakceptowana do druku: 18.01.2006

do komórek wiąże się z cyklofiliną (głównie typu A), tworząc kompleks: CsA + cyklofilina, hamujący kalcyneuryne odpowiedzialną za fosforyzację czynnika jądrowego w limfocytach T. Efektem jest hamowanie wytwarzania IL-2, głównej cytokiny biorącej udział w aktywacji limfocytów. CsA hamuje też aktywność innych czynników transkrypcyjnych, m.in. czynnika jądrowej aktywacji komórek, stymuluje też wydzielanie czynnika transformującego β (TGF- β), przez co wpływa hamująco na inne komórki immunokompetentne (makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne, komórki prezentujące antygen). Lek ten działa też na limfocyty β , zmniejszając ekspresję liganda dla cząsteczki CD-40. Jednakże stosowanie CsA, zwłaszcza długotrwale i w dużych dawkach, niesie z sobą możliwość wystąpienia szeregu objawów niepożądanych, takich jak: nefrotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia (głównie hipercholesterolemia), hipomagnezemia, hiperkaliemia, kwasica metaboliczna, przerost dziąseł, hirsutyzm, ginekomastia. Zwiększa się też tendencja do występowania chorób nowotworowych.

Szczególnie groźnym następstwem stosowania CsA jest nefrotoksyczność. Może być ona ostra lub przewlekła. Nefrotoksyczność ostra występuje wtórnie w wyniku działania CsA, powodującego obkurczenie wewnątrznerkowych naczyń. W badaniach histologicznych stwierdza się izometryczną wakuolizację i obecność olbrzymich mitochondriów w komórkach cewek bliższych. Proces jest z reguły odwracalny i ustępuje po zredukowaniu dawek CsA lub odstawieniu leku. Nefrotoksyczność przewlekła powstaje jako następstwo długotrwałego, przetrwałego obkurczenia naczyń wewnątrznerkowych i wtórnego niedotlenienia miąższu nerek. Wpływają na nią również m.in. TGF- β i osteopontyna, które to czynniki odpowiedzialne są głównie za pasmowate włóknienie miąższu nerek.

W niektórych przypadkach CsA może powodować powstawanie zespołu hemolityczno-mocznicowego (*haemolytic-uraemic syndrome*, HUS), wyrażającego się występowaniem zakrzepów w naczyniach kłębuszków nerkowych i małych naczyniach nerkowych, czemu z reguły towarzyszy niedokrwistość hemolityczna, retencja ptyńów i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi.

Działanie drugiego stosowanego inhibitora kalcyneuryny – takrolimusu – jest podobne jak działanie CsA, chociaż podkreśla się jego mniejszą nefrotoksyczność, korzystniejszy efekt immunosupresyjny, ale jednocześnie większe predyspozycje do wystąpienia cukrzycy po jego zastosowaniu. Doustne dawki CsA przyjmowanej przez chorych wahają się w szerokich granicach 0,5–10 mg/kg masy ciała/dobę. Dość często obserwuje się nieproporcjonalne stężenie tego leku we krwi w porównaniu z wielkością przyjmowanej dawki. Dlatego też monitoru-

je się stężenia we krwi i to zarówno przy stosowaniu CsA, jak i takrolimusu. Oznacza się tzw. C_0 – stężenie leku we krwi po 12 godz. od jego doustnego przyjęcia, C_2 (po 2 godz. od przyjęcia), czasami też pole pod krzywą (AUC), będące sumą 6 kolejnych oznaczeń stężeń leku wykonanych w ciągu 4 godz. od chwili przyjęcia (średnio 5000 ng/ml). Przyjmuje się, że poziom C_0 w początkowym okresie po transplantacji powinien wynosić ok. 400 ng/ml, później, po wypisie chorego ze szpitala ok. 150–250 ng/ml. Zalecany poziom takrolimusu (C_0) we krwi powinien początkowo mieścić się w zakresie 15–20 ng/ml, później w granicach 5–8 ng/ml. Zalecane dawki leku ustalone w zależności od okresu po przeszczepieniu serca i jego poziomów we krwi wahają się od 2 x 0,15 mg/kg masy ciała/dobę do 2 x 0,05 mg/kg.

Terapia prowadzona tymi lekami w większości przypadków zabezpiecza przed wystąpieniem procesów odrzuceniowych, minimalizuje też ryzyko objawów ubocznych, w tym nefrotoksycznych. Zdarzają się jednakże choroby, u których w wyniku stosowania długotrwałej immunosupresji tymi lekami (głównie CsA) dochodzi do powstania przewlekłej pocyklosporynowej nefropatii z następującą przewlekłą niewydolnością nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Przykładami mogą być przedstawiane przez nas przypadki naszych pacjentów.

Przypadek I

Chory 63-letni, z wieloletnim wywiadem kardiologicznym, w 1986 i 1987 r. przebył 2-krotnie rozległy zawał mięśnia sercowego. W 1989 r. wykonano u niego rewaskularyzację mięśnia sercowego (*bypass*). Wobec postępującej niewydolności serca chory miał wykonany w 1994 r. przeszczep serca (Instytut Kardiologii ŚIAM).

W leczeniu immunosupresyjnym stosowano steroidy i CsA. Od 2001 r. stwierdzono stopniowe pogarszanie się funkcji nerek (wzrost poziomu kreatyniny we krwi, spadek diurezy i GFR), czemu towarzyszyło nasilenie się objawów niewydolności krążenia. Chory został zakwalifikowany do leczenia w programie powtarzalnych hemodializ, które rozpoczęto w marcu 2003 r. (3 x w tygodniu po 4 godz.). Dializy kontynuowane są do dziś. W tym czasie (sierpień 2004 r.) chory przebył epizod krwawienia do mózgu, który opanowano, a następnie chorego zrehabilitowano. Chory nie został zgłoszony do przeszczepu nerki ze względu na powikłania kliniczne (stan po udarze mózgu, zespół psychoorganiczny).

Przypadek II

Chory w wieku 46 lat, po przeszczepie serca wykonanym w 1993 r. w Instytucie Kardiologii AM w Krakowie z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej był leczony początkowo typowymi dawkami CsA i steroidami.

Na początku 2002 r. stwierdzono znaczny spadek frakcji wyrzutowej (EF 30–35%) oraz cechy odrzucania przeszczepu. Jednocześnie zaobserwowano stopniowe pogarszanie się funkcji nerek (kreatynina 5 mg%, klirens kreatyniny 17,6 ml/min). Po zmianie leczenia: zwiększeniu steroidoterapii, konwersji Neoralu na Prograf i dodaniu Cell-CEPTU, stwierdzono poprawę wydolności mięśnia sercowego przy dalszej progresji niewydolności nerek (spadek diurezy, wzrost kreatyniny w surowicy do 8 mg%, obniżenie GFR do 11 ml/min). W październiku 2005 r. rozpoczęto leczenie chorego w programie powtarzalnych hemodializ (3 x w tygodniu po 4 godz.). Uzyskano poprawę stanu klinicznego chorego, zgłoszono go też jako kandydata do przeszczepu nerki.

Przypadek III

Chory 57-letni, po przeszczepie serca wykonanym w Instytucie Kardiologii ŚIAM w 1994 r. z powodu kardiomiopatii pozawałowej. W wywiadzie 3 przebyte zawały mięśnia sercowego. Od chwili przeszczepu leczony steroidami i CsA. Od 2002 r. stwierdzono stopniowe pogorszenie się funkcji nerek w wyniku przewlekłej nefropatii pocyklosporynowej. Wobec postępu niewydolności nerek od grudnia 2003 r. leczony w programie powtarzalnej hemodializy w Ośrodku Dializy AM w Poznaniu. Choremu przeszczepiono 11 lipca 2004 r. nerkę pobraną ze zwłok (Ośrodek Transplantologiczny SPWSZ w Szczecinie). Obecnie kontynuuje się leczenie immunosupresyjne trójlekowe (CsA, immuran, steroidy). Utrzymuje się dobra funkcja serca i nerki (kreatynina 1,5 mg%).

Omówienie

Podsumowując przedstawione przypadki, chcielibyśmy zwrócić uwagę na wcale nie marginalne niebezpieczeństwo rozwoju przewlekłej pocyklosporynowej nefropatii z następową przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego u chorych po przeszczepieniu serca. Groźba taka jest realna mimo stosowania zalecanych dawek blokerów kalcyneuryny (głównie CsA) i mimo nieprzekraczania i monitorowania poziomów tych leków we krwi chorych. Paradoksalnie, lecząc tych chorych typowo, możemy w niektórych przypadkach sprzeciwić się podstawowej zasadzie medycyny: przede wszystkim nie szkodzić. Część chorych poprzez stosowaną terapię immunosupresyjną skutecznie chronimy przed reakcją odrzucania, a jednocześnie wpędzamy w kolejną katastrofę kliniczną, jaką jest rozwój przewlekłej nefropatii z następową potrzebą leczenia dializacyjnego lub przeszczepu nerki [5–10].

Wagę powyższego problemu podkreśla szereg autorów. Garrido i wsp. [6] zwrócili uwagę na zależność między utrzymaniem wysokich poziomów CsA we krwi

chorych po przeszczepieniu serca a częstością występowania przewlekłej niewydolności nerek.

Lindelow i wsp. [10] oceniali przebieg choroby u 200 chorych, u których wykonano przeszczep serca w Sahlgrenska University Hospital w Göteborgu w Szwecji. W ciągu 9 lat obserwacji u 44% z nich stwierdzono pogorszenie funkcji nerek. Autorzy wiążą to głównie z wiekiem biorców oraz z przyjmowaną supresją (zwłaszcza CsA). Co ciekawe, stosowanie statyn, blokerów kanału wapniowego czy inhibitorów ACE nie miało statystycznie istotnego wpływu na funkcję nerek. Hsu i wsp. [8] oceniali funkcję nerek u 132 biorców serca, u których przeszczep wykonano w latach 1992–2002 na Tajwanie. Stwierdzili istotny wzrost występowania przewlekłej niewydolności nerek: w ciągu 10 lat liczba przewlekłych nefropatii zwiększyła się z początkowych 7 do 57%.

Przewlekła niewydolność nerek jest częstym powikłaniem u chorych po przeszczepach nie tylko serca. Ojo i wsp. [11] ocenili 69 321 chorych z USA, u których wykonano nienerkowe przeszczepy narządów w latach 1990–2000. Po 5 latach u 11 426 (16,5%) z nich stwierdzono objawy przewlekłej niewydolności nerek. W zależności od przeszczepionego narządu odsetek przewlekłych niewydolności nerek wahał się od 7 (przeszczep serca i płuc) do 21 (przeszczep jelit). Wystąpienie niewydolności nerek znacznie zmniejszało szansę przeżycia [5, 10].

Jak więc rozwiązać ten złożony problem z korzyścią dla chorego?

Odpowiedź nie jest jednoznaczna. Różni autorzy proponują różnego typu optymalizacje stosowanej terapii [11–14].

Wieloośrodkowe badania z randomizacją przeprowadzone w 9 centrach transplantacyjnych w USA i Europie u 98 chorych po przeszczepie serca wykazały dobry efekt zastosowania Cell-CEPTU skojarzonego z daklizumabem (zenapaksem), przy braku efektu nefrotoksycznego [13]. W piśmiennictwie podkreśla się szczególnie korzystny wpływ zarówno daklizumabu, jak i basiliksimumu (simulektu) – humanizowanych monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom $\alpha 2$. Leki te stosowane w leczeniu indukcyjnym opóźniają czas przyjęcia przez chorego po przeszczepie pierwszej dawki inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszając jednocześnie procent ostrych reakcji odrzuceniowych i ryzyko wystąpienia pocyklosporynowej nefropatii [13, 14].

W piśmiennictwie przytacza się też próby stosowania w wybranych przypadkach chorych po przeszczepieniu serca sirolimusu (rapamycyny) w zastępstwie inhibitorów kalcyneurynowych bądź Cell-CEPTU. W przeciwieństwie do inhibitorów kalcyneuryny, rapamycyna wykazuje słabe działanie nefrotoksyczne.

Badania z randomizacją wykonane w 11 ośrodkach transplantacyjnych w Europie oceniały 83 biorców serca w okresie do roku po wykonanych transplantacjach.

Chorzy byli podzieleni na 2 grupy, z których oprócz imuranu i steroidów jedna otrzymywała sirolimus, a druga CsA. W czasie obserwacji od 8–52 tygodni po przeszczepie stwierdzono statystycznie znamienne różnice w poziomie GFR na korzyść grupy otrzymującej rapamycynę [1, 12, 15].

Podsumowując te dane, wydaje się nam, że podobnie jak w leczeniu chorych po przeszczepie nerek na pierwszym miejscu należałoby postawić potrzebę indywidualizacji terapii immunosupresyjnej. Może ona polegać np. na tym, iż u młodych chorych z immunologiczną (pozapalną) przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego, przy dużej niezgodności HLA między dawcą i biorcą, przy istotnie podwyższonym poziomie przeciwciał anty-limfocytarnych (PRA) od samego początku należałoby rozważyć możliwość zastosowania bardziej skutecznych leków immunosupresyjnych, zastępując CsA prografem, a imuran Cell-Ceptem. Podobnie można by postępować przy pierwotnie lub wtórnie upośledzonej funkcji nerek, podając np. pełną dawkę Cell-Ceptu (który znacznie zmniejsza ryzyko odrzucenia, działając jednocześnie antyfibrotycznie) przy nieco zmniejszonej dawce inhibitorów kalcyneuryny. Opierając się na przedstawionym piśmiennictwie, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia przewlekłej nefropatii pocyklosporynowej można też zaproponować szybką redukcję dawki CsA stosowanej po przeszczepie, żeby uzyskać ustabilizowanie poziomu leku we krwi na poziomie nieco niższym niż zalecany (C_0 ok. 100 ng/ml) przy równoczesnym podawaniu pełnej dawki (2 g/dobę) Cell-Ceptu oraz stopniowym wycofywaniem się ze steroidoterapii, zwłaszcza przy dodatkowych wskazaniach klinicznych (cukrzyca, steroidopochodny zespół Cushinga, zaawansowana osteoporoza itp.). Ewentualne procesy odrzuceniowe mogą być tłumione przez podawanie wlewów metyloprednizolonowych czy przeciwciał poliklonalnych (ATG) lub monoklonalnych (OKT-3). Wydaje się też, iż w przyszłości większa rola przypadać będzie blokerom receptorów IL-2 w indukcji przedtransplantacyjnej zamiast blokerom IL-2 w indukcji potransplantacyjnej.

Reasumując, chcielibyśmy podkreślić, iż optymalizacja leczenia immunosupresyjnego u chorych po przeszczepach serca jest nadal problemem trudnym i nierozwiązanym do końca. Wymaga ona dużego doświadczenia klinicznego i wnikliwej diagnostyki (m.in. monitorowania poziomów stosowanych leków we krwi, wewnątrznaczyniowej oceny dopplerowskiej, kontrolnych koronarografii, szybkiej i miarodajnej oceny materiału punkcyjnego z mięśnia sercowego itp.).

Podstawą takiego postępowania jest indywidualizacja terapii i możliwość wyboru z całego wachlarza środ-

ków immunosupresyjnych najbardziej korzystnych dla danej osoby leków w optymalnej dla niej dawce.

Myślimy, iż takie postępowanie może zminimalizować ryzyko niekorzystnego działania tych leków, w tym efektu nefrotoksycznego, i uchronić większą niż dotychczas część chorych przed rozwojem przewlekłej niewydolności nerek.

Powyższe doniesienie przedstawiamy jako nasz głos w dyskusji, wymaga ono z pewnością dalszych badań klinicznych i porównań wieloośrodkowych.

Piśmiennictwo

1. Al Aly Z, Abbas S, Moore E, et al. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant* 2005; 19: 683-9.
2. Backman L, Morales JM. Is nonnephrotoxic immunosuppression a possibility? *Transplantation* 2000; 69 (12 Suppl.): S527-30.
3. Czerwiński J, Antoszkiewicz K, Łęgievska B, et al. Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce. *Biul Inf Poltransplant* 2004; 1: 13.
4. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-58.
5. Garrido IP, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, et al. Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1226-30.
6. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-80.
7. Hornberger J, Best J, Geppert J, et al. Risks and costs of end-stage renal disease after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1763-70.
8. Hsu RB, Chen RJ, Lin CH, et al. Renal dysfunction after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 482-6.
9. Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 881-90.
10. Lindelow B, Bergh CH, Herlitz H, et al. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 951-7.
11. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a non-renal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 935-40.
12. Orłowski T. Przeszczepianie nerek. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 1995.
13. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1327-31.
14. Rowiński W, Wałaszewski J, Pączek L. *Transplantologia kliniczna*. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2004.
15. Stepkowski SM, Tian L, Napoli KL, et al. Synergistic mechanisms by which sirolimus and cyclosporin inhibit rat heart and kidney allograft rejection. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 63-8.