

Další pokus o minimalizaci nefrotoxicity po transplantaci ledviny – studie SMART

Guba M, Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Nohr-Westphal C, Brockmann J, Andrassy J, Reinke P, Pressmar K, Hakenberg O, Fischereider M, Pascher A, Illner W-D, Banas B, Jauch K-W; for the SMART-Study Group. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. *Transplantation* 2010;90:175–183.

Cílem mnoha studií je snížení nefrotoxicity při zachování účinné imunosuprese u nemocných po transplantaci ledviny. Nefrotoxicita inhibitorů kalcineurinu (CNI) je diskutovaný problém, který zřejmě přispívá k dysfunkci štěpu. Imunosupresivní terapie bez CNI založená na sirolimu (rapamycinu) je ale spojena s vyšším výskytem akutních rejekcí, opožděným hojením operační rány a tvorbou lymfokél. Proto bylo cílem této studie zavést režim bez CNI s odstupem 10–24 dní po transplantaci. Studie SMART trvala 12 měsíců, jako indukce byl použit antithymocytární globulin ATG-Fresenius v jedné indukční dávce 4 mg/kg u prvních 25 pacientů; protože ale byl pozorován vyšší výskyt akutních rejekcí (41 %), byla u dalších nemocných podána jednorázová dávka 9 mg/kg. Nemocní byli dále léčeni cyklosporinem A, MMF a kortikosteroidy. Mezi 10. a 24. dnem pak byli nemocní randomizováni k léčbě kombinací CsA + MMF + P, anebo k léčbě SRL + MMF + P. Ze 198 nemocných bylo randomizováno 141, do studie nakonec nebyli většinou zařazeni nemocní s problematickým hojením operační rány a pokračující rejekcí. Do studie byli zařazeni nemocní po transplantaci od kadaverózních nebo žijících dárců s PRA < 30 %. Studii dokončilo 44 nemocných léčených sirolimem a 57 nemocných ve skupině s cyklosporinem. Cílové hodnoty imunosuprese byly běžné jako v ostatních studiích: u sirolimu 12 ng/ml a 5–10 ng/ml od 3. měsíce, cyklosporinu A 200–250 ng/ml prvních 14 dní a následně 100–150 ng/ml

od 4. měsíce. Úvodní dávky MMF byly zpočátku vyšší – 3 g/den, po randomizaci 2 g/den. Protivirová a antibakteriální profylaxe byla standardní. Primárním sledovaným parametrem studie byla eGFR 12. měsíc, sekundárními sledovanými parametry byl výskyt akutních rejekcí, doba do první rejekce, přežití štěpů a pacientů. Biopsie byly analyzovány podle Banffské klasifikace z roku 1997.

Studie probíhala v letech 2005–2007 v šesti německých centrech. Medián konverze imunosuprese byl 18 dní. Renální funkce ve 12. měsíci byla významně lepší u nemocných se změnou imunosuprese na sirolimus, rozdíl v eGFR byl 10,0 ml/min a v sérovém kreatininu 0,23 mg/dl. Proteinurie se vyskytla u 7 % nemocných léčených sirolimem a u 1 % léčených cyklosporinem. Před randomizací byl výskyt akutní rejekce 15 %, po randomizaci pak 17,4 % ve skupině se sirolimem a 15 % ve skupině s cyklosporinem A. Všechny rejekce byly steroid-senzitivní. Přežití pacientů bylo 99 % v obou skupinách, přežití štěpů bylo 99 % ve skupině se sirolimem a 97 % ve skupině s cyklosporinem A. Selhání léčby bylo častější ve skupině se sirolimem (51 vs. 21 %). Selhání léčby bylo definováno výskytem rejekce anebo nežádoucími účinky terapie, kvůli nimž byla změněna. Nejčastěji šlo o pneumonie a problematické hojení operačních ran. Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 54 % nemocných léčených sirolimem a u 66 % nemocných léčených cyklosporinem A. Ve skupině se sirolimem bylo popsáno více kožních lézí včetně vředů v ústech a přechodné zvýšení koncentrace lipidů. Infekce byly častější u nemocných léčených cyklosporinem A, a to včetně CMV nemoci. Infekce BK virem se vyskytla u dvou nemocných léčených sirolimem. Nádory se vyskytly u čtyř nemocných ve skupině s cyklosporinem – šlo o karcinom ledviny, kolorektální karcinom, squamózní karcinom nosní dutiny a non-hodgkinský lymfom v transplantované ledvině, který si vyžádal grafektomii. Ve skupině se sirolimem nebyly nádory pozorovány.

Tato studie ukázala na lepší funkci transplantované ledviny po časně konverzi na sirolimus. Její výsledky je ale třeba zvažovat v kontextu zařazení málo rizikových nemocných, současné léčby s MMF a předpokládaného vyššího výskytu nežádoucích účinků včetně proteinurie.

■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je dalším pokusem o zavedení imunosupresivního režimu bez inhibitorů kalcineurinu a má celou řadu kritických momentů. Autoři této německé studie použili jednorázovou indukci s ATG-F ve vyšší dávce u tzv. málo rizikových nemocných. Doba konverze byla zvolena bezprostředně po vymizení chirurgických komplikací. Konverze byla zvolena jako postupná, kdy byly po tři dny sníženy dávky cyklosporinu na polovinu. Rovněž dávky MMF byly zpočátku vysoké. Byla použita silnější imunosuprese, zřejmě proto, aby se autoři vyhnuli zkušenostem H. Ekberga ve studii Symphony, kde byl vysoký výskyt rejekcí de novo při léčbě sirolimem a MMF bez CNI (Ekberg et al., 2007). V této komentované studii byl výskyt rejekcí ve skupině se sirolimem jen o málo vyšší než ve skupině s cyklosporinem, a přitom funkce štěpu byla lepší ve skupině se sirolimem. Podíváme-li se ale na počty nemocných, kteří dokončili 12. měsíc a byli léčeni sirolimem, zjistíme, že to bylo asi 60 %. Zbytek byl převeden na jinou léčbu, protože nemocní léčbu netolerovali. Proto autoři všechny své výsledky uvádějí jako „intent to treat“ – nemocní měli sirolimus a MMF dostávat, ale v průběhu studie byli převedeni na jinou léčbu; pro potřebu studie ale byli posuzováni, jako kdyby tuto léčbu užívali!

Navíc randomizaci podstoupilo o 25 % méně nemocných, než kolik jich bylo zpočátku zařazeno do studie. Jedním z důvodů byl

vysoký výskyt rejekcí ještě před randomizací. To připomíná známou studii 310, v níž rovněž nebyla významná část nemocných randomizována, a to ovlivnilo správnou interpretaci výsledků (Oberbauer et al., 2005). Navíc se ukázalo, že jednorázová dávka 4 mg/kg preparátu ATG-Fresenius je zcela nedostatečná k zabránění rejekcí (výskyt 41 %) i ve skupině s PRA < 30 %. Tyto údaje poněkud zpochybňují tvrzení, že výskyt akutních rejekcí je v současnosti kolem 15 %. To je pravda v případě klinických studií u nerizikových prvních příjemců transplantace ledviny (PRA < 20 %) a po podání indukční imunoprese s basiliximabem.

Za komentář také stojí vyšší výskyt zhoubných novotvarů. Rozhodně není běžné, že se u čtyř nemocných ze 150 randomizovaných vyvine malignita do 12 měsíců po transplantaci. Může se jistě jednat o chybu malých čísel, ale stejně tak může jít o průkaz nadměrné imunoprese s indukcí ATG-Fresenius v jedné vyšší dávce při jinak standardní léčbě s cyklosporinem A, MMF a kortikosteroidy.

Studie byla provedena u velmi málo rizikových nemocných, a proto je obtížné generalizovat její výsledky a doporučovat paušální časné verze z CNI. Přitom právě rozpoznání rizikových nemocných, u nichž není možné imunopresi snižovat již v době před transplantací, je jedním z velkých úkolů transplantologie.

Literatura

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007;357:2562.

Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. Transpl Int 2005;18:22.