

Imunosuprese po transplantaci jater, současnost a budoucnost

P. Trunečka

Transplantcentrum IKEM Praha, přednosta MUDr. Pavel Trunečka, CSc.

Souhrn: Vývoj imunosuprese zásadním způsobem ovlivnil vývoj transplantace jater a napomohl přeměně experimentální metody na metodu standardní léčby život ohrožujících jaterních nemocí. Tacrolimus je základním imunosupresivem u pacientů po transplantaci jater a své postavení si patrně ještě nějakou dobu udrží díky své lékové formě s pozvolným uvolňováním, která pro jednoduchost a spolehlivost používání nahrazuje tacrolimus 2krát denně časně po transplantaci i v dlouhodobém podávání. Mezi ostatní široce používané léky patří kyselina mykofenolová a mTOR inhibitory sirolimus a everolimus. Indukce antilymfocytárními protilátkami se uplatňuje u méně než 10 % příjemců jater. Jen málo nových imunosupresiv v tomto století překročilo pozdější fáze klinického zkoušení, poslední 2 léky registrované pro nemocné po transplantaci jater jsou Advagraf (Astellas) a Certican (Novartis). Individualizovaná imunosuprese má respektovat alespoň tyto základní klinické situace: renální funkce příjemce, přítomnost viru hepatitidy C a hepatocelulární karcinom jako indikaci k transplantaci jater. Výsledky výzkumu biomarkerů imunitolerance jsou nezbytné k úspěšnější realizaci protokolů minimalizujících imunosupresi a navozujících imunitoleranci, zejména v případech snahy o úplné vysazení imunosuprese.

Klíčová slova: transplantace jater – imunosuprese – blokátory kalcineurinu – mTOR inhibitory – virová hepatitida C – hepatocelulární karcinom

Immunosuppression after liver transplant, now and in future

Summary: The development of immunosuppression has significantly affected the development of liver transplantation and has helped to switch from the experimental method to a standard treatment of life threatening liver conditions. Tacrolimus is the basic immunosuppressant for patients after a liver transplant and thanks to its prolonged-release dosage form, which due to its simplicity and reliability of use, replaces tacrolimus twice daily early after the transplant and in the long-term administration, will apparently, for a while, defend its position. Other widely used medicines include mycophenolic acid and mTOR inhibitors, sirolimus and everolimus. The induction with antilymphocyte antibodies is used in less than 10% of liver recipients. Only a few new immunosuppressants in this century have passed later stages of clinical studies; the last 2 medicines registered for patients after liver transplantation include Advagraf (Astellas) and Certican (Novartis). Personalised immunosuppression should respect at least the following basic clinical situations: recipients renal function, hepatitis C virus infection, and hepatocellular carcinoma as the liver transplant indication. The results of immunotolerance biomarker research are necessary for a more successful conduct of protocols minimising immunosuppression and leading to immunotolerance, especially under the efforts of complete withdrawal of immunosuppression.

Key words: liver transplantation – immunosuppression – calcineurin inhibitors – mTOR inhibitors – viral hepatitis C – hepatocellular carcinoma

Úvod

Transplantace jater je již více než 30 let standardní metodou k léčbě pacientů s život ohrožujícím onemocněním jater, typicky s jaterním selháním, s malým hepatocelulárním karcinomem, metabolickou vadou poškozující jiné životně důležité orgány nebo i v jiných vzácnějších případech [1]. Tato léčebná metoda je v posledních 2 desetiletích dobře dosažitelná i pro pacienty v České republice. Od svých prvních počátků byla úspěšnost orgánových transplantací včetně transplantace jater závislá na kvalitě imunosuprese. Až do zavedení cyklosporinu

do klinické praxe nedosahovalo jednoleté přežívání pacientů ani 50 %. A byla to právě tato zásadní změna v imunosupresi, která vedla k tak pronikavému zlepšení výsledků, že transplantace byla v 80. letech minulého století uznána za léčebnou metodu, která si zasluhuje financování z veřejných zdrojů [2]. Zavedením tacrolimu v následující dekádě přežívání dále zlepšilo a tacrolimus i nadále zůstává nejužívanějším imunosupresivem pro prevenci odhojení transplantovaných orgánů.

Bylo by krátkozraké tvrdit, že úspěšná přeměna experimentální léčby ve standardní byla dosažena pouze zlepšením

farmakoterapie. Významným vývojem prošla rovněž operační technika, perioperační a pooperační intenzivní péče a samozřejmě též proces selekce vhodných příjemců. Nicméně imunosuprese byla a zůstává jedním z kritických momentů úspěšnosti transplantací léčby.

S dramatickým zlepšením přežívání se zároveň objevily problémy dlouhodobých komplikací a rizik, které z imunosupresivní léčby vyplývají. A nejsou to problémy způsobené omezenou účinností. Ačkoliv epizodu akutní reakce po transplantaci jater prodělá i při současné standardní léčbě

až 1/3 příjemců, je úmrtí na ztrátu štěpu z důvodu rejekce vzácné a bývá spojeno spíše s omezenou adhezí k imunosupresivní léčbě než s její nízkou účinností. Naproti tomu nejčastější příčinou úmrtí po transplantaci jater zůstávají infekce, kardiovaskulární komplikace a nádorová onemocnění [3,4]. Frekventní výskyt kardiovaskulárních komplikací úzce souvisí s podáváním inhibitorů kalcineurinu (CNI) a steroidů (KS).

Zvláštní kapitolou potransplantační péče je rekurence základního onemocnění ve vztahu k podávané imunosupresi. Tento problém se týká především pacientů indikovaných pro chronickou hepatitidu C a pro hepatocelulární karcinom. I v rekurenci autoimunitních onemocnění může volba imunosuprese rovněž sehrát roli, z krátkodobého a střednědobého pohledu se ale nejedná o příliš významný problém [5].

Soudobá imunosupresiva užívaná po transplantaci jater a jejich mechanismus účinku

Blokátory kalcineurinu

V posledních 30 letech byly a zatím i zůstávají základním kamenem imunosuprese po transplantaci solidních orgánů.

Cyklosporin A (CyA) je cyklický endecapeptid, který se po vstupu do buňky váže na cyklofilin a následně kalcineurin-kalmodulinový komplex a blokádu nukleárního aktivního faktoru (NF-AT) brání transkripci genů, které se uplatňují v časně fázi aktivace T-lymfocytů (geny pro IL-2, IL-3, IL-4 a další). V klinickém použití je od 80. let minulého století [6]. Významným zlepšením bylo zavedení mikroemulzní formy, která má lepší a pravidelnější resorpci ze střeva. Zavedení mikroemulzní formy a používání monitorování s pomocí měření koncentrací 2 hod po podání (C_2) přiblížilo účinnost CyA hodnocenou přežíváním a výskytem akutní rejekce úspěšnějšímu tacrolimu [7]. V současnosti se CyA de novo po transplantaci užívá poměrně

málo (méně než v 10 %), je ale podáván v souvislosti s léčbou hepatitidy C proteázovými inhibitory nebo se jeho používání zvažuje u některých autoimunitních onemocnění [8].

Tacrolimus (Tac) se mechanismem účinku podobá cyklosporinu. Blokuje činnost lymfocytů inhibicí nukleárních transkripčních faktorů pro řadu genů, které se uplatňují v časně fázi aktivace a proliferace lymfocytů. Podobně jako u cyklosporinu předchází jeho účinek vazba na specifický cytoplazmatický nosič (protein vážící FK) a blokáda kalcineurinu. Na rozdíl od většiny imunosupresiv, jejichž klinický vývoj probíhal v kontextu transplantace ledvin, byl vývoj tacrolimu od prvo počátku svázán více s transplantací jater [9]. Ve studiích srovnávajících bezpečnost a účinnost Tac s CyA prokázal vyšší účinnost a podobné spektrum nežádoucích účinků (většinou nižší výskyt hypertenze a vyšší diabetogenní účinky) [10]. Farmakokinetický profil Tac je ve srovnání s CyA příznivější, kolísání hladin je nižší. Tacrolimus má četné lékové interakce, velmi podobné, jaké známe u CyA. Více než 90 % příjemců jater je v současné době léčeno tacrolimem.

Advagraf je novější léková forma tacrolimu umožňující podávání 1krát za 24 hod. Jeho vývoj byl motivován snahou o zlepšení adhezence k imunosupresivní léčbě. Jeho bezpečnost a účinnost byla testována v rozsáhlé prospektivní randomizované studii s dvojítm placebo, která v obou skupinách přinesla prakticky identické přežívání štěpů i pacientů, stejný výskyt akutních rejekcí, nežádoucích účinků i stejné renální funkce na konci sledování v obou skupinách [11]. Terapeutické monitorování po podání advagrafu se provádí stejným způsobem jako u Tac používaného 2krát denně, protože za ustáleného stavu je farmakokinetika advagrafu podávaného 1krát denně ráno velmi podobná Tac podávanému ve 2 denních dávkách (ve formě Prografu, Astellas Pharma), a to díky pomalejší večerní resorpci Tac.

Korelace mezi AUC_{0-24} a C_{min} je v obou případech velmi těsná [12]. Velmi podobná AUC_{0-24} dosažená po podání stejných dávek advagrafu a prografu umožňuje bezpečný převod pacientů z prografu na advagraf při podání stejné denní dávky léku bez nutnosti upravovat dávky u velké většiny nemocných. Dle nově publikované retrospektivní studie lze převod provést bezpečně na 1 : 1 bázi, přestože po převodu dojde u většiny příjemců k mírnému snížení C_{min} [13]. Advagraf přináší pravidelnější resorpci a podávání 1krát denně zvyšuje compliance s léčbou, která zejména v některých věkových skupinách může být kritická [14]. Advagraf je v současnosti nejčastějším imunosupresivním lékem podávaným po transplantaci jater de novo i v udržovací terapii v řadě evropských zemí.

Podávání CNI s sebou přináší řadu nežádoucích účinků, zejména kardiovaskulárních a metabolických. Zejména zvyšují výskyt hypertenze, hyperlipidemie, diabetu, jsou neurotoxické a významně zhoršují funkci ledvin. Uvedené nežádoucí účinky jsou vlastní všem CNI, výskyt se liší jen kvantitativně. Cyklosporin i tacrolimus vzhledem k významné biotransformaci na úrovni cytochromu P450, 3A a 4A vykazují velmi významné lékové interakce, které s ohledem k velmi úzkému terapeutickému oknu CNI mohou být příčinou jak toxických reakcí, tak i vést k subterapeutickým koncentracím a způsobit rejekci transplantovaného orgánu [15]. Hlavní interakce uvádí tab. 1.

Steroidy

Velmi často podávanými imunosupresivy zůstávají steroidy (KS), které se používají iniciálně ve vysokých dávkách intravenózně, později dochází k redukci dávky i k jejich vysazení. Imunosupresivní účinek KS je velmi široký: potlačují množení a aktivaci lymfocytů a brání produkci interleukinů IL-1, IL-6, IL-8, tumor nekrotizujícího faktoru a dalších cytokinů. Omezují tvorbu

protilátek. Blokují však i některé činnosti makrofágů a receptory pro steroidy lze nalézt i na povrchu eozinofilů, neutrofilů a monocytů. Mají ovšem též dobře známé a významné nežádoucí účinky (tab. 2). Existuje proto řada studií, které si kladly za cíl minimalizovat, případně zcela vyloučit dávky steroidů po transplantaci [16].

Antiproliferativní látky

Kyselina mykofenolová (MPA) je rovněž velmi často používaným imunosupresivem u pacientů po transplantaci jater. Podává se buď v podobě mofetilu nebo sodné soli. Způsobuje omezení syntézy RNA i DNA selektivně v lymfocytech (B i T řady), kde syntéza purinů závisí na enzymu inosin-monofosfátdehydrogenáze, který mykofenolová kyselina inhibuje. Většina ostatních tkání je schopna tvořit guanosin monofosfát alternativní cestou, která využívá enzym hypoxantin-guaninforibosyltransferázu. Proto MPA způsobuje v porovnání s dříve dominantně užívaným azatioprinem menší útlum v ostatních krevních řadách, má menší toxicitu gastrointestinální i jaterní. MPA omezuje proliferaci a aktivaci lymfocytů a brání i změnám v cévní stěně, které provázejí chronickou rejekci transplantovaného orgánu. MPA se stala součástí nejrozšířenější kombinace užívané po transplantaci jater (Tac + MPA + KS), která je podle rozborů velkých transplantacních databází spojena s velmi dobrými výsledky přežívání [17].

mTOR inhibitory

Strukturou molekuly se **sirolimus** (rapamycin) podobá tacrolimu. Blokuje rovněž aktivaci T- i B-lymfocytů, nitro-buněčný zásah se ale uskutečňuje později v průběhu buněčného cyklu. Inhibuje některé další růstové faktory, čímž uplatňuje univerzální antiproliferační vlastnosti. Má významné protinádorové účinky, zejména ve vysokých dávkách. Sirolimus je užíván buď v kombinaci, nejčastěji s CNI, případně s MPA, nebo i v monoterapii. V 1 z úvodních

Tab. 1. Nejběžnější lékové interakce mezi CNI a mTOR a ostatními léky [15].

Léky zvyšující minimální koncentrace CNI a mTOR

makrolidy	claritromycin, erytromycin, azitromycin
antimykotika	flukonazol, ketokonazol, intrakonazol, vorikonazol, clotrimazol
blokátory kalciových kanálů	verapamil, diltiazem, nifedipin
ostatní léky	metoclopramid, danazol, HCV a HIV virostatické proteázové inhibitory

Léky snižující minimální koncentrace CNI a mTOR

antibiotika	rifampicin, rifabutin
antiepileptika	phenytoin, phenobarbital, carbamazepim

Tab. 2. Vedlejší projevy léčby kortikosteroidy u pacientů po transplantaci [16].

Vedlejší účinek	Zvýšení výskytu	
kardiovaskulární rizikové faktory	diabetes mellitus	10 %
	hypertenze	15 %
	dyslipidemie	36–68 %
	protrombotický stav	
	CMV	15 %
porušení hojení ran		
sklon k infekcím		
vznik nádorů		
poruchy růstu		
pohybový aparát	osteopnie a osteoporóza	2 %
	patologické fraktury	8 %
	avaskulární nekrózy	
	myopatie	10 %
katarakta a glaukom		
kosmetické změny	hirsutismus, cushingoidní vzhled	
nedostatečnost nadledvin		
psychologické a psychiatrické potíže	deprese	
	psychóza	

Přesné určení ovlivnění rizik z užívání steroidů obtížné s ohledem na současné užívání dalších imunosupresiv.

studií klesla incidence akutní rejekce jaterního štěpu při kombinaci Tac + sirolimus až na 14 % [18]. Jeho slibný nástup v klinické praxi však byl poznamenán nepříznivými výsledky několika multicentrických studií s excesivním výskytem arteriální trombózy, a jeho používání v časném potransplantačním období proto není po transplantaci jater doporučováno.

Má řadu nežádoucích účinků: poruchy hojení ran, nitroústřední ulcerace, leukopenii, trombocytopenii, hypertriglyceridemii, hypercholesterolemii a renální toxicitu, i když v porovnání s CNI nižší [19].

Posledním lékem v současnosti registrovaným pro podávání po transplantaci jater je **everolimus**. Patří rovněž do skupiny inhibitorů TOR (target of ra-

pamune) a jeho účinky jsou totožné s rapamycinem, má rychlejší eliminaci s nutností podávání rozděleně ve 2 denních dávkách [20].

Antilymfocytární protilátky

Užívají se bezprostředně po transplantaci v tzv. indukční fázi. Jsou dvojího typu: depleční, jejichž použití vede k lýze buněčné populace s příslušnými povrchovými markery, nebo bloku- jící, které zapříčiní pouze ztrátu funkce struktury. Do první skupiny patří **anti-thymocytární globulin** (ATG nebo thymoglobulin). Aktivita je namířena proti buňkám s povrchovými znaky CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11, CD18, CD28, CD45, má ale i reaktivitu proti CD20 a CD40, CD16, adhezivním molekulám a často i proti antigenům MHC (hlavní histokompatibilní komplex). Tento lék je znám po dlouhá desetiletí a patří mezi nejúčinnější známá imunosupresiva. Uplatňuje se též v léčbě rejekce rezistentní na podání steroidů. Má četné nežádoucí účinky, po podání vyvolává tzv. syndrom z uvolnění cytokinů, aktivaci virových infekcí, zvyšuje riziko vzniku nádoru [21].

Alemtuzumab neboli campath-1H je humanizovaná rekombinantní protilátka antiCD52. Použití campathu po transplantaci jater vede k dlouhodobé depleci cirkulujících lymfocytů. Byl použit k pokusům o navození imunitolerance. Přes množící se doklady o jeho bezpečnosti a účinnosti u nemocných po transplantaci jater lze alemtuzumab považovat stále spíše za experimentální látku. Navíc je jeho dostupnost v současnosti omezená [22].

Rituximab je namířen proti B-lymfocytům (antiCD20). V transplantační medicíně je k zabránění rejekce využíván v protokolech pro ABO incompatibilní štěp a k léčbě humorální rejekce [23].

Účinky blokujících antilymfocytárních protilátek jsou namířeny jen proti některým strukturám lymfocytů. Jedná se o chimérické nebo humanizované protilátky s jen minimálními

vedlejšími účinky. Jediným v současnosti dostupným zástupcem této skupiny je **basiliximab** (antiCD25) který se váže na 1b podjednotku receptoru pro IL-2 T buněk, a tím blokuje časnou fázi imunitní odpovědi. Jeho snášenlivost je velmi dobrá. Imunosupresivní kombinace zahrnující protilátky s antiCD25 aktivitou patří z hlediska přežívání pacientů k nejúspěšnějším [24].

Nová imunosupresiva

Ačkoliv se znalosti transplantační imunologie od počátku 80. let minulého století podstatně rozšířily, jen málo nových látek se dostalo do klinické praxe a naopak množství nadějných molekul neprošlo rigorózním procesem klinického hodnocení. Posledními 2 léky, které byly registrovány jako imunosupresiva po transplantaci jater, jsou advagraf (Astellas Pharma) a everolimus (Novartis), který se ale již několik let užíval po transplantaci ledviny. Naproti tomu řada velmi slibných molekul selhala v průběhu vyšších fází klinického hodnocení. **Belatacept** (LEA29Y) je chimérický fúzní protein, který vazbou na B7/CD28 blokuje signál 2 imunologické aktivace T-lymfocytů. Mechanismus účinku je zcela odlišný od ostatních dosud užívaných imunosupresiv. Jeho hlavní výhodou je úplná absence nefrotoxicity a nežádoucích metabolických účinků. V nedávné době byl registrován pro použití po transplantaci ledvin. Studii fáze IIB u nemocných po transplantaci jater však byla zastavena pro excesivní výskyt lymfoproliferace a leukoencefalopatie. Další osud vývoje této molekuly pro transplantaci jater je nejistý. **Sotrastaurin** (AEB071), blokátor časné fáze aktivace T buněk inhibicí proteinové kinázy C, byl vyvíjen firmou Novartis. Byl navržen do kombinace s nízkou dávkou CNI a testován do fáze IIB pro klinické využití u ledvin i u jater. Pro nedostatečnou účinnost byl vývoj zastaven, podobně jako vývoj FK778 (malonontrilamid s antiproliferačním účinkem) o několik let dříve. **Voclosporin**, ve vodě rozpustný

makrolid příbuzný CyA, je dosud testován jen na ledvinách. O osudu **alefaceptu**, proteinu, který blokuje aktivaci CD4 a CD8 T-lymfocytů blokadou kostimulační vazby LFA-3/CD2 a též ovlivněním apoptózy paměťových-efektorových T buněk, není rozhodnuto, ale v současnosti žádné studii v oblasti transplantační medicíny neprobíhají [25].

Základní postupy imunosupresivní léčby

Imunosupresivní léčba aplikovaná v úvodní fázi během transplantace a v časovém období několika týdnů po transplantaci orgánu je označována jako indukční léčba. Jejím cílem je zabránit akutní celulární rejekci, která se běžně po transplantaci jater objevuje počínaje 4. dnem od transplantace. V této fázi jsou používány vyšší dávky imunosupresiv, nejčastěji steroidů, kalci- neurinových inhibitorů často v kombinaci s antimetabolity, v současnosti především MPA. Přibližně v 10 % případů jsou používány v 1. týdnu po transplantaci též antilymfocytární protilátky, a to buď s cílem oddálit podání CNI, nebo použít redukovanou dávku s cílem omezit poškození ledvin. Dalším důvodem může být vyloučení steroidů nebo pokus o dosažení imunitolerance. Často se jedná o experimentální postupy [26].

Podle použitého imunosupresivního protokolu se významně mění incidence akutní rejekce v časném potransplantačním období. Nejúspěšnější protokoly mají incidenci akutní rejekce pod 15 %, protokoly využívající dvojkom- binace KS + CNI mohou mít incidenci akutní rejekce i 50 %. Hlavním rizikem indukční fáze imunosuprese jsou závažné infekce, zejména při déletrvající- cím použití deplečních protilátek [27]. V udržovací fázi se uplatňují především CNI, dle dostupných pramenů téměř 90 % v současnosti propouštěných pří- jemců jater užívá Tac, asi 50 % zároveň MPA. Dlouhodobá udržovací imuno- suprese si klade za cíl zachovat funkci transplantovaných jater zabráněním

vzniku rejekce akutní i chronické. Imunosuprese však patrně omezuje i pravděpodobnost rekurence autoimunitního onemocnění (téměř 1/3 indikací k transplantaci jater souvisí s autoimunitním onemocněním).

Mimořádně významným faktorem dlouhodobé udržovací imunosupresivní léčby jsou nežádoucí účinky CNI, které dnes tvoří páteř udržovací imunosuprese, především nefrotoxicita, která může vést až k selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce [28]. Dále zejména CNI a KS významně zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních chorob. Podstatným nežádoucím účinkem imunosupresivní léčby je riziko vzniku nádorových onemocnění, především vznik lymfoproliferace a některých solidních nádorů [29]. Nejčastěji po transplantaci vznikají zhoubné nádory kůže a orofaryngu [30]. Významná je i neurotoxicita, kostní choroba a kosmetické nežádoucí účinky (hirsutismus, gingivální hyperplazie, cushingoidní vzhled). Vzhledem k tomu, že příjemci jater ve své většině přežívají za horizont 10 let od transplantace, je nutno dlouhodobým následkům udržovací imunosupresivní léčby věnovat velkou pozornost. Hlavní strategií je minimalizace imunosuprese, užívání minimálních dávek CNI a redukce dávky nebo nejlépe vysazení KS. Samozřejmě, alogenní reaktivita a tedy i sklon k rejekci jsou u jednotlivých příjemců odlišné v závislosti na neshodách v HLA systému dárce a příjemce (u jater zřejmě méně významný faktor než u ledvin) a též v závislosti na indikaci k transplantaci jater a celkovém stavu pacienta [31]. Některé závislosti napovídá tab. 3.

K racionální terapii imunosupresiv je mimo jiné nezbytné správné **terapeutické monitorování**. To je v současnosti omezeno na prosté jednorázové stanovení minimálních koncentrací imunosupresiva v krvi (běžně k dispozici u Tac, CyA, sirolimu a everolimu a MPA). Jen vzácně se používá posouzení expozice lékem na základě AUC_{0-24 hod} či alespoň AUC_{0-4 hod}. Po přechodnou dobu využívané měření

Tab. 3. Riziko akutní rejekce transplantovaných jater v závislosti na indikaci a stavu příjemce [31].

Indikace k transplantaci (příčina jaterního selhání)	Riziko akutní rejekce (upravené OR)	95% CI	p
HCV	3,13	(1,07–9,15)	0,038
HBV	1,62	(0,38–6,78)	0,513
PBC, AIH, idiopatická duktopenie dospělých	16,07	(2,96–87,12)	0,001
metabolická jaterní cirhóza	12,34	(2,70–56,37)	0,001
věk příjemce	0,92	(0,88–0,97)	0,003
Child-Pugh třída A	5,22	(1,51–18,03)	0,009

maximální krevní koncentrace cyklosporinu 2 hod po podání (C₂) odůvodňované větším efektem maximálních koncentrací na blokádu NF-AT v T buňkách [32] se na většině pracovišť neudrželo pro větší organizační náročnost, ale i pro malou průkaznost klinického přínosu tohoto postupu. Dávkování imunosupresiv na základě monitorace imunitní odpovědi hostitele se zatím používá jen experimentálně. Přitom při současných snahách o minimalizaci imunosuprese, případně i o její vysazení by znalost klinicky využitelných markerů imunotolerance patrně přinesla velmi významný praktický benefit [15].

Trvalé vysazení imunosuprese není v současnosti u drtivé většiny příjemců dosažitelným cílem, a to přes opakované pokusy a významné imunotoleranční manipulace (současný přenos krvetvorné tkáně dárce, použití velkých dávek antilymfocytárních preparátů). Trpělivá dlouhodobá imunosuprese se snahou o použití minimálních účinných látek samostatně či v kombinaci podle základního onemocnění a spektra přidružených chorob (individualizovaná imunosuprese, tzv. „tailoring“) tvoří „state of the art“ současné standardní imunosupresivní léčby u nemocných po transplantaci jater.

Imunosuprese pro zvláštní situace Imunosuprese u nemocných s hepatitidou C

Hepatitida C je stále jednou z hlavních indikací k transplantaci jater. Její

závažnost je dána především 100% rekurencí virové infekce, která u přibližně 30 % pacientů vede ke vzniku těžké fibrózy až cirhózy štěpu příjemců do 5 let. Až 10 % pacientů může mít průběh ještě těžší a štěp může selhat již v průběhu 1. roku pod obrazem fibrotizující cholestatické hepatitidy. U většiny nemocných po transplantaci jater tedy dochází k akcelerovanému průběhu onemocnění ve srovnání s běžným průběhem infekce virem hepatitidy C. Imunosuprese vede ke zhoršení imunitní odpovědi na virovou infekci, což vede k velmi vysoké virové replikaci (často v řádech desítek milionů kopií). Imunosuprese po transplantaci jater je tedy považována za hlavní příčinu této modifikace průběhu.

Volba CNI. Teoretické předpoklady příznivého působení CyA oproti Tac vyplývající z virostatického účinku CyA na virus hepatitidy C in vitro se v klinice nepotvrdily. Naopak z databáze UNOS (United network of organ sharing, USA) vyplývá zvýšené riziko úmrtí pacientů či selhání štěpů příjemců léčených CyA oproti Tac (3leté přežívání pacientů na CyA činí 71,5 ± 1,7 % oproti 76,8 ± 0,5 % a štěpů 75 ± 1,7 % oproti 79,9 ± 0,5 % léčených tacrolimem). Léčba CyA zvyšuje i riziko akutní rejekce (HR 2,03; 95% CI 1,54–2,67) oproti léčbě Tac [33]. Stejně tak metaanalýza 16 RCT (celkem 3 813 pacientů) prokázala superioritu Tac zvyšující přežívání pacientů (RR 0,85; 95% CI 0,73–0,99) a štěpů (RR 0,78; 95% CI 0,68–0,89) [34].

Jedním z možných vysvětlení je právě vyšší frekvence akutní rejekce (ACR), a tím i vyšší potřeby KS k jejich léčení u nemocných užívajících CyA. Tyto výsledky je třeba brát do úvahy především s ohledem k dnešní praxi podávat CyA v průběhu léčby přímo působícími virostatiky s ohledem k jejich menšímu ovlivnění hladin imunosuprese blokádou cytochromu P4503A.

Podávání steroidů u nemocných po transplantaci jater je do jisté míry kontroverzní. Jednoznačně negativní je podání vysokých dávek v průběhu léčby ACR. U části nemocných pak následuje obrovské zvýšení virové replikace a zrychlení progresu rekurentní hepatitidy až k jaternímu selhání. Naproti tomu benefit rychlého vysazení steroidů nebo jejich vyloučení z protokolu imunosupresivní léčby se nepodařilo prokázat. Pomalé vysazení steroidů významně snižuje riziko fibrózy štěpu [35]. Horší výsledky přežívání pacientů přinesla i randomizovaná studie zaměřená na úplné vyloučení steroidů srovnávající podávání Tac + daclizumab (skupina zcela bez steroidů) s kontrolní skupinou Tac + KS. Úplné vyloučení steroidů nepřineslo významný rozdíl ve viremii 6 měsíců po transplantaci. Ve skupině se steroidy byl v jaterní biopsii nižší výskyt fibrózy [36].

V současnosti převládá názor, že menším zlem je malá dávka steroidů postupně vysazovaná v průběhu půl až 1 roku, solidní imunosuprese vedoucí k omezení výskytu ACR a opuštění steroidních bolusů v léčbě ACR.

Antimetabolity. Podávání MPA významným způsobem nemodifikuje průběh potransplantační hepatitidy C [35]. Překvapivé je zjištění observačních studií, že azatioprin v kombinaci s Tac a KS omezuje výskyt vyšších stupňů fibrózy jaterního štěpu (OR 0,37; 95% CI 0,14–0,92) pro vznik fibrózy stadia 4 oproti dvojkombinační léčbě Tac + KS. Tento náález byl potvrzen ještě v dalších studiích.

Inhibitory mTOR. S ohledem k antiproliferačním a obecně antifibrotickým účinkům rapamycinu a everolimu

je otázka možného ovlivnění průběhu rekurentní hepatitidy C podáváním mTOR inhibitorů velmi aktuální. Do současnosti však nebyl podán klinicky relevantní důkaz a tuto ideu podporuje jen několik nevelkých observačních studií. Jejich podávání patrně rekurentní virovou hepatitidu nezhoršuje [37].

Hepatocelulární karcinom

Incidence hepatocelulárního karcinomu (HCC) se v posledních desetiletích celosvětově dramaticky zvyšuje a jeho význam jako indikace k transplantaci jater narůstá. Výsledky léčby transplantací zhoršuje rekurence onemocnění. Je dobře známým faktem, že u některých nádorů zvyšuje imunosuprese pravděpodobnost jejich vzniku nebo vede k rychlejší progresi onemocnění [29]. Z velkých databází vyplývá, že podávání mTOR inhibitorů a indukce protilátkami antiCD25 vede k lepšímu přežívání pacientů po transplantaci jater pro HCC [24]. Ze stejné analýzy je rovněž patrné, že přežívání pacientů léčených Tac je lepší oproti CyA i ve skupině pacientů léčených transplantací jater pro HCC.

V čerstvě publikované metaanalýze 5 observačních studií zahrnujících 474 příjemců jater byla rekurence HCC méně frekventní (4,9–12,9 %) ve skupině léčených mTOR inhibitory než ve skupině léčených CNI (17,3–38,7 %). Jednoleté, tříleté a pětileté přežívání štěpů a pacientů bez rekurence HCC činilo 93–96 %, 82–86 % a 79–80 % ve skupině se sirolimem, oproti 70–78 %, 64–65 % a 54–60 % ve skupině léčené CNI. Podobně 1leté, 3leté a 5leté celkové přežívání štěpů, resp. pacientů bylo podstatně lepší ve skupině se sirolimem (94–95 %, 85 % a 80 %) ve srovnání se skupinou léčenou CNI (79–83 %, 66 % a 59–62 %). Metaanalýza ukázala nižší pravděpodobnost rekurence (OR 0,30; 95% CI 0,16–0,55; $p < 0,001$), nižší mortalitu vztahenou k rekurenci na HCC (OR 0,29; 95% CI 0,12–0,70; $p = 0,005$) i nižší celkovou mortalitu (OR 0,35; 95% CI 0,20–0,61; $p < 0,001$) ve skupině léčené siroli-

mem [38]. Inhibitory mTOR jsou velmi zajímavou léčebnou skupinou, jejich podávání je však rovněž spojeno s nepříjemnými vedlejšími účinky. Proto je snaha benefit jejich podávání, patrný z retrospektivního hodnocení, potvrdit prospektivně. V současnosti v Německu již téměř celé desetiletí probíhá prospektivní randomizovaná studie „Silver“, která u pacientů po transplantaci jater pro HCC srovnává podávání rapamycinu se standardní léčbou CNI. Její výsledky jsou odbornou veřejností netrpělivě očekávány.

Renální selhání po transplantaci jater Oddálení podávání CNI a minimalizace dávky CNI

Jedním ze stavů, který velmi podstatným způsobem komplikuje průběh transplantační léčby, je vznik renální insuficience. Akutní renální poškození vyžadující hemodialyzační léčbu se v časně fázi po transplantaci jater vyskytne u 8–78 % [39].

Na jejím vzniku se může podílet jednak hepatorenální syndrom, jednak perioperační trauma (hypotenze, krvácení a krevní náhrada, přerušení cirkulace dolní dutou žilou, septické komplikace a další). U některých příjemců jater je ale zároveň přítomno i významné strukturální onemocnění ledvin ať již v souvislosti s jaterním onemocněním, nebo vzniklé samostatně. Akutní renální poškození tak může nasednout na předchozí chronické renální onemocnění a vzniklý stav mohou dále zhoršit nefrotoxické léky, především CNI. Především v časném potransplantačním období se faktory nepříznivě ovlivňující funkci ledvin kumulují. Jednou z možností zlepšení této nepříznivé situace je oddálení podání CNI. I na vzniku chronické renální insuficience, která vyžaduje náhradu renálních funkcí až u 30 % příjemců 10 let po transplantaci jater, se podílí dlouhodobá toxicita CNI [28]. Na tento problém reagují snahy o minimalizaci chronických dávek CNI.

Koncepci oddáleného podání CNI podporují výsledky poměrně rozsáhlé

prospektivní multicentrické studie „Respect“. V této studii bylo celkem 525 příjemců jater randomizováno do 3 skupin. Prvá léčená standardní troj-kombinací Tac + MMF + CS, $C_{\min}$ pro Tac udržována > 10 ng/ml, ve 2. skupině léčené stejně byl Tac dávkován tak, aby $C_{\min}$ nebyla vyšší než 8 ng/ml. Ve 3. skupině bylo podávání Tac oddáleno o 5 dní, byl podán daclizumab ve 2 dávkách a $C_{\min}$ Tac byla udržována pod 8 ng/ml. Pacienti ve 3. skupině měli 52 týdnů od transplantace o 10 ml/min vyšší glomerulární filtraci, nižší potřebu dialýzy a měli i nižší výskyt akutní re-jekce (vše statisticky významné) [40].

Dalšími strategiemi k omezení renálního poškození jsou protokoly minimalizující podávání CNI, ke kterým dnešní klinická praxe směřuje. Protokoly vylučující zcela CNI ať již nahrazením za vysokou dávku MPA, nebo mTOR inhibitoru nebo kombinací těchto 2 látek přinášejí konfliktní výsledky a jejich podrobné hodnocení přesahuje rámec sdělení [41].

Literatura

- Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 411–421.
- Millard CE. The NIH Consensus Development Conference on liver transplantation. *R I Med J* 1984; 67: 69–71.
- Jain A, Reyes J, Kashyap R et al. Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center. *Ann Surg* 2000; 232: 490–500.
- Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010; 30: 948–957.
- Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006; 12: 1813–1824.
- Kahan BD, Ghobrial R. Immunosuppressive agents. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 1029–1054.
- Levy G, Villamil F, Samuel D et al. LIS2T Study Group. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1632–1638.
- Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR et al. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl 9): 38–53.
- Starzl TE, Todo S, Demetris AJ et al. Tacrolimus (FK506) and the pharmaceutical/academic/regulatory gauntlet. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (Suppl 1): S7–S14.
- O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P et al. UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1119–1125.
- Trunečka P, Boillot O, Seehofer D et al. Tacrolimus Prolonged Release Liver Study Group. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2313–2323.
- Florman S, Alloway R, Kalayoglu M et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005; 37: 1211–1213.
- Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. *Liver Transpl* 2013; 19: 529–533.
- Beckebaum S, Iacob S, Sweid D et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011; 24: 666–675.
- Levitsky J. Next level of immunosuppression: Drug/Immune monitoring. *Liver Transpl* 2011; 17 (Suppl 3): S60–S65.
- Lerut J, Bonaccorsi-Riani E, Finet P et al. Minimization of steroids in liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 2–19.
- Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ et al. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl* 2005; 11: 750–759.
- McAlister VC, Gao Z, Peltekian K et al. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 355: 376–377.
- Pengel LH, Liu LQ, Morris PJ. Do wound complications or lymphoceles occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int* 2011; 24: 1216–1230.
- De Simone P, Nevens F, De Carlis L et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012; 12: 3008–3020.
- Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82: 593–602.
- Dhesi S, Boland B, Colquhoun S. Alemtuzumab and liver transplantation: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 245–249.
- Kamar N, Lavayssière L, Muscari F et al. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3426–3430.
- Toso C, Merani S, Bigam DL et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1237–1243.
- Webber A, Hirose R, Vincenti F. Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. *Transplantation* 2011; 91: 1057–1063.
- Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transpl Int* 2013; 26: 673–683.
- Soliman T, Hetz H, Burghuber C et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1039–44.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK et al. Chronic renal failure after transplantation of nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931–940.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823–2831.
- Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007; 67: 1167–1198.
- Gómez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J et al. Prognostic model for early acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 246–254.
- Zahn A, Schott N, Hinz U et al. Immunomonitoring of nuclear factor of activated T cells-regulated gene expression: the first clinical trial in liver allograft recipients. *Liver Transpl* 2011; 17: 466–473.
- Irish W, Arcona S, Bowers D et al. Cyclosporine versus Tacrolimus Treated Liver Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C: outcomes Analysis of the UNOS/OPTN Database. *Am J Transplant* 2011; 11: 1676–1685.
- McAlister VC, Haddad E, Renouf E et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006; 6: 1578–1585.
- Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U et al. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 386–395.
- Neumann U, Samuel D, Trunečka P et al. A Randomized Multicenter Study Comparing a Tacrolimus-Based Protocol with and without Steroids in HCV-Positive Liver Allograft Recipients. *J Transplant* 2012; 2012: 894215.
- Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM. m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? *J Hepatol* 2011; 55: 1441–1451.
- Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411–419.
- Lau C, Martin P, Bunnapradist S. Management of renal dysfunction in patients receiving a liver transplant. *Clin Liver Dis* 2011; 15: 807–820.
- Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P et al. ReSpECT Study Group. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the “ReSpECT” study. *Am J Transplant* 2009; 9: 327–336.
- Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G et al. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver Int* 2012; 32: 179–188.

MUDr. Pavel Trunečka, CSc.

www.ikem.cz

e-mail: patr@ikem.cz

Doručeno do redakce: 8. 7. 2013