

Imunosupresivní terapie a její úskalí

M. Kuman

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Souhrn: Imunosupresivní terapie je nezbytnou podmínkou úspěšné transplantace ledviny. Tři základní typy imunosupresivní terapie jsou: úvodní – indukční, antirejekční a udržovací. Základ udržovací imunosupresivní terapie tvoří kombinace ve složení kortikoidy + tacrolimus + mykofenolát mofetil. Nežádoucí účinky imunosupresivní terapie jsou krátkodobé a dlouhodobé. Závažné jsou lékové interakce, hlavně s antimykotiky a makrolidy. Spolupráce transplantologa s lékaři podílejícími se na péči o transplantovaného je zásadní pro nastavení hladiny imunosupresivní terapie, adekvátní aktuálnímu stavu. Nedostatek spolupráce a komunikace může vést k nenávratnému poškození funkce transplantovaného orgánu.

Klíčová slova: imunosupresivní terapie – imunosupresiva – nežádoucí účinky – interakce – spolupráce

Immunosuppressive therapy and its problems

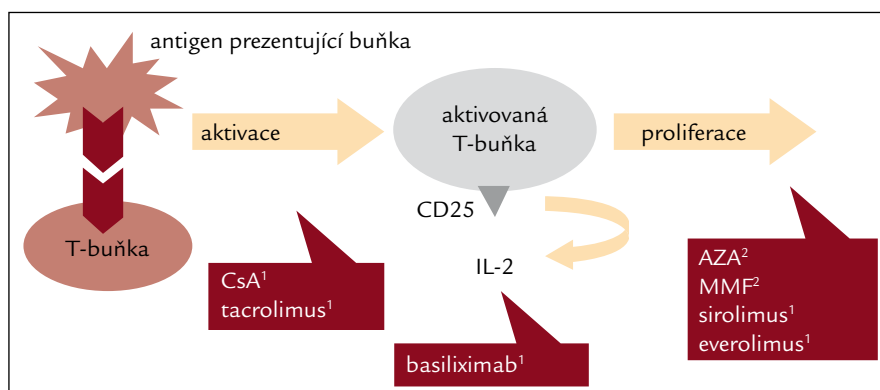
Summary: Immunosuppressive therapy is crucial for successful kidney transplantation. Induction, antirejection and maintenance immunosuppressive therapy are basic types of immunosuppressive therapy. Base of maintenance immunosuppressive therapy are corticoids + tacrolimus + mycophenolate mofetil. Short and long-term adverse effects are present. Drug interaction with macrolids and antimycotics are crucial for adequate immunosuppressive therapy actualization. Lack of correlation and communication may lead to irrecoverable damage to transplanted kidney.

Key words: immunosuppressive therapy – immunosuppressive agents – adverse effects – interaction – cooperation

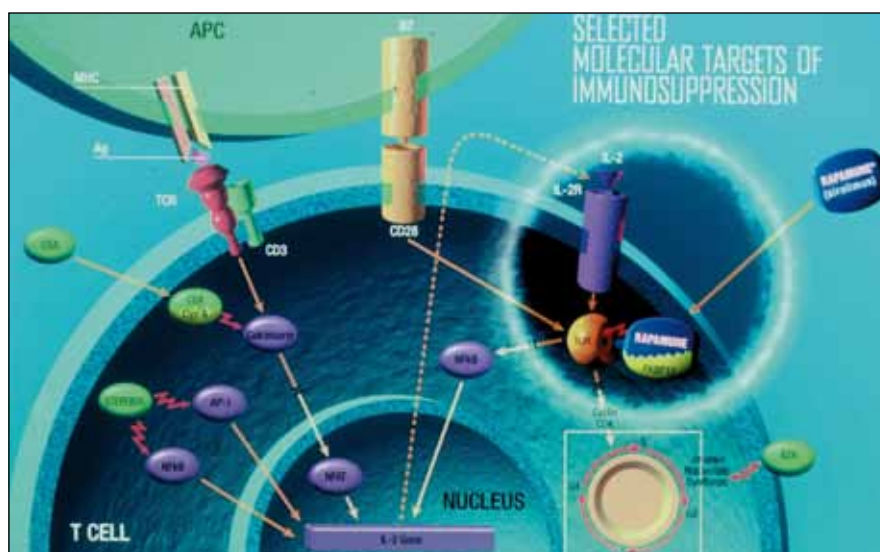
Imunosupresivní terapie (IT) je nezbytnou podmínkou úspěšné transplantace ledviny (TL). Cílem je zabránit odhojení transplantovaného orgánu – rejekci. Základním mechanismem je znemožnit rozpoznání komplexu antigen-antigen-přezentující buňka imunitním systémem příjemce a zahájit rejekční kaskádu [1,2] (obr. 1 a 2).

Imunosupresiva (IS) dělíme dle jejich povahy na chemická – kortikosteroidy, antimetabolity, kalcineurinové blokátory a blokátory proliferace – m-tor inhibitory; a na biologická (tab. 1).

Tři základní typy IT jsou: **úvodní – indukční** (basiliximab, thymoglobulin), **antirejekční** (obojí v kompetenci transplantčních oddělení) a **udržovací**, chronická, se kterou se setkávají při péči o transplantované praktičtí lékaři, specialisté i lůžková oddělení. Transplantovaný pacient je dnes již běžným klientem společným pro transplantology, praktické lékaře i specialisty. Mezi bazální udržovací imunosupresiva patří kortikosteroidy, antimetabolity, blokátory kalcineurinu a blokátory proliferace (tab. 2).



Obr. 1. Mechanismus akce I. Podle [1,2].



Obr. 2. Mechanismus akce II.

Pilíř udržovací IT tvoří kombinace ve složení kortikoidy + tacrolimus (alternativně cyklosporin nebo sirolimus,

everolimus ve speciálních indikacích) + mykofenolát mofetil (mykofenolát sodný) (obr. 3). IT u transplantací led-

vin je v časně fázi držena na vyšší hladině s důrazem na časně dosažení efektivních hodnot mezi 3. a 5. dnem po transplantaci, zpoždění mívá za následek častější rejekce. S postupem času je IT při příznivém průběhu snižována na nejnižší možnou úroveň zajišťující dobrou funkci transplantovaného orgánu a zároveň eliminující nežádoucí projevy – infekce, toxicitu. Důležité je pravidelné monitorování úrovně IT – jednak pomocí sledování hladin v séru (u tacrolimu, cyklosporinu, sirolimu, everolimu a kyseliny mykofenolové), dále pak hematologickými a imunologickými parametry. Významným vodítkem je výskyt nežádoucích účinků IT.

Nežádoucí účinky IT jsou krátkodobé (infekce vs rejekce) a dlouhodobé (recidivující infekce, diabetes mellitus, hypertenze, ateroskleróza, tumory a další). Jsou nespecifické i specifické pro jednotlivá imunosupresiva. Zároveň s výhodami jednotlivých IS je nutno počítat také s jejími nevýhodami. Jejich znalost umožňuje zvolit optimální kombinaci individuálně uzpůsobenou pro daného pacienta. Pozitiva a negativa nejčastěji užívaných IS (kortikoidy, mykofenolát mofetil, cyklosporin A, tacrolimus, sirolimus) je nutno vždy dobře zvážit (tab. 3–8).

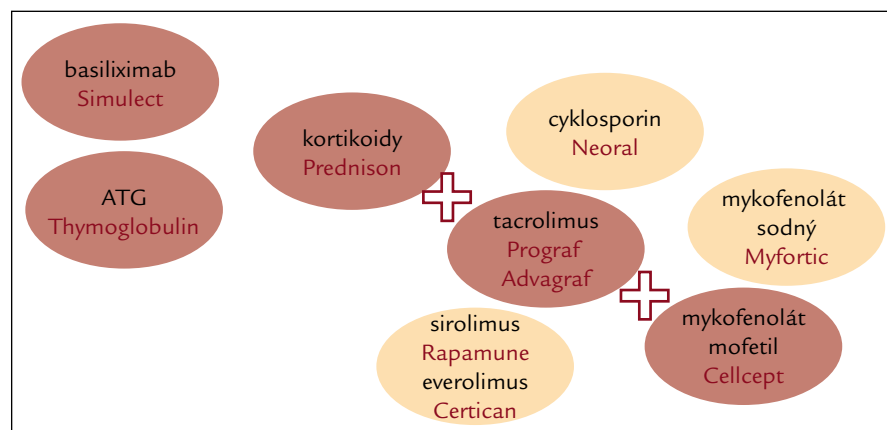
Terapeuticky významná je elementární znalost **lékových interakcí** zvyšujících hladiny IS. Dochází k několikanásobnému navýšení hladin v séru až do toxických hodnot. Objevují se toxické projevy – poškození funkce štěpu

Tab. 1. Imunosuprese.

A. Chemická imunosupresiva		
1.	kortikosteroidy	metyprednisolon, prednison
2.	antimetabolity	azatioprin, mykofenolát mofetil, kyselina mykofenolová
3.	calcineurinové blokátory	cyklosporin a tacrolimus
4.	blokátory proliferace	sirolimus, everolimus
B. Biologická imunosupresiva		
1.	protilátky polyklonální	thymoglobulin, ATG
2.	protilátky monoklonální	anti-CD 25 (Basiliximab), anti-CD 52 (Campath), anti-CD 20 (Rituximab)

Tab. 2. Imunosuprese – udržovací.

Skupina	Látka	i.v.	p.o.	Obchodní název
A. kortikosteroidy	metyprednisolon	+	+	Medrol, Solu-Medrol
	prednison	–	+	Prednison
B. antimetabolity	mykofenolát mofetil	+	+	Cellcept
	mykofenolát sodný	–	+	Myfortic
	azatioprin	+	+	Azamun, Imuran
C. blokátory calcineurinu	cyklosporin A	+	+	Neoral, Consupren
	tacrolimus	+	+	Prograf, Advagraf
D. blokátory proliferace	sirolimus	–	+	Rapamun
	everolimus	–	+	Certican



Obr. 3. Imunosuprese u transplantace ledviny.

Tab. 4. Mykofenolát mofetil – Cellcept
generika: Mykofenolát mofetil Teva, Sandoz, Myfenax Teva.

VÝHODY:	NEVÝHODY:
- možnost monitorace - snadné dávkování - p.o. i i.v. - metabolicky inertní - možnost podat allopurinol	- myelotoxicita (leukopenie, anémie) - GIT komplikace (křeče, zvracení, průjemy) - infekce - hemoragická cystitida

Tab. 3. Kortikoidy – Prednison.

VÝHODY:	NEVÝHODY:
- cena - i.v. i p.o. - rychlý efekt	- hojení ran - infekce - diabetogenní - obezita - hyperlipidemie - osteoporóza - GIT léze - psychické poruchy - katarakta - cushingoidismus - nelze monitorovat

Tab. 5. Cyklosporin A – Sandimmun Neoral Equoral Teva, Sigmasporin Helvetia Pharma ČR.

VÝHODY:

- možnost monitorace
- p.o. i i.v.
- menší diabetogenita než tacrolimus
- vhodnější u hepatitidy C

NEVÝHODY:

- obtížnější monitorace – C2 hladiny
- hyperplazie gingiv
- nefrotoxicita
- hepatotoxicita
- hypertenze
- hyperlipidemie
- hypertrichóza
- tremor – neurotoxicita

Tab. 6. Tacrolimus – Prograf.

VÝHODY:

- možnost monitorace
- snadné dávkování
- p.o. i i.v.

NEVÝHODY:

- diabetogenní
- neurotoxicita
- nefrotoxicita
- hepatotoxicita
- hyperlipidemie
- hypertenze
- hyperurikemie
- hypomagnezemie
- lékové interakce

Tab. 7. Tacrolimus – Advagraf.

VÝHODY:

- možnost monitorace
- snadné dávkování
- p.o. 1krát denně

NEVÝHODY:

- diabetogenní
- neurotoxicita
- nefrotoxicita
- GIT obtíže
- hepatotoxicita
- hyperlipidemie
- hypertenze
- hyperurikemie
- hypomagnezemie
- lékové interakce

Tab. 8. Sirolimus – Rapamune.

VÝHODY:

- možnost monitorace
- antiproliferativní efekt (antiaterogenní)
- nízká potenciace tumorů
- nízká nefrotoxicita
- snížení progresu polycystózy

NEVÝHODY:

- pouze p.o.
- hyperlipidemie
- trombocytopenie, leukopenie, anémie
- poruchy hojení ran
- potenciace infekcí
- pneumonitidy
- trombózy a. hepatica
- lymfokély
- otoky dolních končetin

Tab. 9. Tacrolimus – Prograf, cyklosporin A – Sandimmun Neoral, sirolimus – Rapamune.

LÉKOVÉ INTERAKCE – zvýšení účinku – inhibitory CYP3A4

- **ANTIMYKOTIKA** (ketokonazol, flu-konazol, itraconazol, clotrimazol,...)
- **MAKROLIDOVÁ ATB** (claritromycin, erytromycin, telitromycin,...)
- **GRAPEFRUIT, POMELO**
- **kalciové blokátory** (diltiazem, nikardipin, verapamil)
- **prokinetika** (cisaprid, metoklopropamid)
- cimetidin, danazol, amiodaron, propafenon

Tab. 10. Tacrolimus – Prograf, cyklosporin A – Sandimmun Neoral, sirolimus – Rapamune.

LÉKOVÉ INTERAKCE – snížení účinku – inhibitory CYP3A4

- **ANTIBIOTIKA** (rifampycin, rifabutin)
- **ANTI KONVULZIVA** (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
- **třezalka tečkovaná** (hypericum perforatum)

Tab. 11. Imunosuprimovaný pacient v ambulanci nebo na oddělení.

- pozor na lékové interakce
- zajistit kontinuitu adekvátní imunosuprese (hladiny)
- informovat – konzultovat ošetřujícího transplantologa

(reverzibilní vs ireverzibilní), hepatopatie, neuropatie, postižení gastrointestinálního traktu (průjemy) nebo závažné infekce (multirezistentní bakterie, viry – CMV, EBV, herpes a další, plísňe). Nejvýznamnější je interakce s antimykotiky (ketokonazol, flukonazol, itraconazol, clotrimazol) a makrolidy (claritromycin, erytromycin, telitromycin), v menší míře způsobuje zvýšení diltiazem, doxycyklin a metoclopropamid. Stejný efekt (inhibice de-gradačního cytochromu CYP3A4) má grapefruit a pomelo. Tyto druhy ovoce a šťávy z nich jsou pro transplanto-

vané zakázány (tab. 9). Naopak snížení účinku IS (snížení hladin v séru) působí induktory CYP3A4 – antibiotika rifampicin, rifabutin, antikonvulziva karbamazepin, fenobarbital, fenytoin; z drog pak třezalka tečkovaná (*hypericum perforatum*) (tab. 10).

Těsná spolupráce mezi transplantology, klinickými pracovníky, specialisty a praktickými lékaři při péči o transplantované je velmi důležitá a mnohdy

zcela zásadní pro zajištění dobrých a dlouhodobých výsledků transplantací. Nedostatek spolupráce a komunikace může vést k nenávratnému poškození funkce transplantovaného orgánu. Je nutné dát pozor na lékové interakce a zajištění kontinuity adekvátní imunosuprese. Včas informovat ošetřujícího transplantologa a konzultovat s ním je žádoucí ve všech závažnějších situacích (tab. 11).

Literatura

1. Kahan BD, Koch SM. Current immunosuppressant regiment: considerations for critical care. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 242–250.
2. Masri MA. The mosaic of immunosuppressive drugs. *Mol Immunol* 2003; 39: 1073–1077.

MUDr. Milan Kuman

www.cktch.cz

e-mail: milan.kuman@cktch.cz

Doručeno do redakce: 20. 6. 2011

www.ambitmedia.cz