

Vývoj imunosupresivní léčby po transplantaci jater

P. Studeník¹, P. Němec²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

² Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Souhrn: Historie transplantací jater je delší než 60 let. V prvních 10 letech byly prováděny operace v experimentech a soustředily se především na vypracování náročných chirurgických technik. V 60. letech minulého století se výzkum soustředil na vývoj imunosupresivních léků a byly provedeny první klinické operace. Výsledky těchto výkonů však byly velmi špatné. V následujících 2 desetiletích dochází k vývoji nových, velmi účinných imunosupresiv, které významně zlepšily přežívání pacientů. Dochází k nárůstu těchto operací i počtu pracovišť, které tyto výkony prováděly. V roce 1983 byly transplantace jater v USA uznány za klinickou léčebnou metodu u jaterních onemocnění, u nichž byly vyčerpány všechny konzervativní možnosti. V tomto roce byla rovněž provedena úspěšná transplantace jater v Československu. Nové chirurgické techniky, které vedly k významné redukci krevních ztrát během operace, redukce příliš velkých štěpů, splitovací operace, kdy je možno jeden orgán možno použít pro 2 příjemce a odběry jaterních laloků od žijících dárců, vedly k dalšímu nárůstu počtu transplantací. Vývoj nových imunosupresivních protokolů přispěl k dalšímu zlepšení přežívání nemocných, kdy většina transplantačních pracovišť dosahuje dlouhodobého přežívání pacientů nad 90 %. Budoucnost transplantací je však v navození imunologické tolerance organismu k transplantovanému orgánu, kdy nebude podávána žádná imunosupresivní léčba.

Klíčová slova: imunosuprese – transplantace jater – transplantace orgánů – imunosupresivní režimy po transplantaci

Development of immunosuppressant treatment after liver transplant

Summary: The history of liver transplants extends over more than 60 years. During the first 10 years the operations were carried out only as experiments and primarily focused on designing complex surgical techniques. In the 1960s the research focused on the development of immunosuppressants and the first clinical operations were performed. However, the outcomes of these interventions were very poor. The subsequent 2 decades witnessed the development of new and very efficient immunosuppressants, significantly improving patient survival rates. The number of operations and sites performing these interventions increased. In the United States in 1983, liver transplants were recognised as a clinical treatment method for liver conditions where all conservative options had failed. In the same year the first successful liver transplant was performed in Czechoslovakia. New surgical techniques bringing significant reduction of blood loss during the operation, reduction of over-extensive grafts, splitting operations – when one organ may be used for 2 recipients – and collection of liver lobes from living donors resulted in a further increase in the number of transplants. The development of new immunosuppressive protocols have contributed to further improved survival rates of the patients while the majority of transplant sites achieve the long-term survival of 90%. However, the future of transplants lies in inducing the immunological tolerance of the body towards the transplanted organ with no immunosuppressive treatment administered.

Key words: immunosuppression – liver transplant – organ transplant – immunosuppressive schemes after transplant

Historie transplantací jater

První zmínka o transplantacích jater v odborné literatuře je z roku 1955 [1]. Welch ze Spojených států se spolupracovníky prováděl tzv. auxiliární přenosy jater v experimentu u psů na ekto-pická místa v dutině břišní. Vzhledem k tomu, že nebyla podávána žádná imunosupresiva, docházelo během několika dnů k rejekcím štěpů. Příčinou poškození rovněž bylo to, že játra nebyla perfundována krví z portálního oběhu, které obsahují „hepatotropní látky“ včetně inzulínu.

Technika ortotopické transplantace byla vyvíjena v experimentu od roku 1956. V následujících 7 letech

2 týmy – 1 v Bostonu vedený Moorem et al [2] a 2. v Denveru vedený Starzlem et al [3] – tyto techniky podrobně vypracovaly. Na základě těchto experimentů provedl v roce 1963 Starzl se spolupracovníky v Denveru první klinickou ortotopickou transplantaci jater [4]. Přes rozsáhlé experimentální zkušenosti operačního týmu skončila operace masivním krvácením a úmrtím nemocného. V následujících 4 letech byly pokusy o tuto operaci prováděny jen na několika pracovištích ve světě bez úspěchu. Příčinami neúspěchu byly především ischemická poškození graftů a rejekce, které vedly k sehlání jater a smrtícím sepsím. V roce

1967 byla v Denveru uskutečněna poprvé úspěšná transplantace jater. Pacient s rozsáhlým hepatomem přežíval od výkonu déle než 1 rok a zemřel na rekurenci nádorového onemocnění [5]. I přes tento úspěch byly výsledky na několika pracovištích ve světě špatné, s časnou mortalitou vyšší než 70 %.

V roce 1968 Calne et al provedli první transplantaci jater v Evropě v Cambridgi [6]. V roce 1983 byly transplantace jater v USA uznány jako klinická léčebná metoda. V témže roce byla transplantace jater úspěšně provedena poprvé i v Československé republice v Brně týmem II. chirurgické kliniky vedeným V. Koříst-

kem [7]. V současnosti se v České republice tyto výkony provádějí v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně a Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Nyní tato pracoviště provádějí přibližně 100 těchto operací za rok s dlouhodobým přežíváním nad 90 %. Celosvětově se pak provádí každoročně asi 15 000 transplantací jater. Dobré výsledky z posledních let tak nabízejí léčebnou modalitu řadě nemocných s jaterními chorobami, kde byly již vyčerpány všechny možnosti konzervativní terapie.

Vývoj imunosupresivních léků

V období experimentálních transplantací, kdy nebyly podávány žádné imunosupresivní léky, docházelo během několika dnů k rejekcím transplantovaných orgánů.

Vůbec první zmínka o imunosupresivních vlastnostech léků je z roku 1951, kdy Billingham et al popsali prodloužení přežívání kožních štěpů u experimentálních zvířat po podání kortizonu [8]. Teprve mnohem později použitím azatioprinu jak u experimentálních, tak klinických transplantací bylo dosaženo delšího přežívání štěpů [9].

V roce 1966 bylo do imunosupresivních protokolů zavedeno antilymfocytární sérum, které v kombinaci s azatioprinem a kortikosteroidy dále zlepšilo výsledky klinických transplantací orgánů.

Historickým mezníkem v transplantologii bylo zavedení nového imunosupresivního léku cyklosporinu A v roce 1978 [10]. Tento lék prokazatelně zvýšil přežívání štěpů nejméně o 20 %. Takto významné zlepšení výsledků vedlo ke zvýšení počtu transplantací a k narůstání počtu pracovišť, která se transplantacím jater systematicky věnovala. V roce 1989 publikovali Starzl et al použití nového imunosupresiva tacrolimu (FK 506), které vedlo k dalšímu zlepšení výsledků transplantací jater [11]. V následujících 2 desetiletích pak byla do imunosupresivních protokolů zavedena řada nových imunosupresiv.

Rozdělení imunosupresiv

Kalcineurinové inhibitory

Mechanismus jejich účinku je takový, že po prostupu buněčnou membránou lymfocytů se váží na specifické nitrobuněčné proteiny – imunofiliny – a blokují enzymatickou aktivitu kalcineurinu. Takto brání transkripci a produkci interleukinu-2 (IL-2), který je hlavním cytokinem způsobujícím proliferaci T-lymfocytů, které spouštějí rejekční mechanismy. Kalcineurinové inhibitory jsou nyní nejrozšířenějšími imunosupresivy a tvoří základ všech imunosupresivních protokolů jak v indukční, tak udržovací fázi. Patří sem cyklosporin A a tacrolimus. Mají však celou řadu nežádoucích účinků: nefrotoxicita, neurotoxicita, hypertenze, hyperlipidemie a diabetes mellitus. Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu je nezbytné trvalé monitorování jejich hladin v krvi.

Kortikosteroidy

Inhibují produkci celé řady cytokinů (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, TNF- α , IFN- γ), které se účastní v rejekčních mechanismech. Jejich účinek je nespecifický. Používají se především v indukčních a antirejekčních protokolech, v udržovacích fázích se jejich dávky významně redukuje nebo se úplně vysazují. Důvodem jsou závažné nežádoucí účinky: hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, cushingoidní syndrom, katarakty, osteoporóza, poruchy růstu u dětí. V indukční fázi a jako antirejekční terapie se používá především metylprednisolon, součástí udržovacích režimů je prednison.

Antiproliferativní léky

Prvním a nejdéle používaným lékem této skupiny byl azatioprin. Přes významný imunosupresivní efekt měl však celou řadu nežádoucích účinků: dřeňový útlum (leukopenie, trombocytopenie, anémie), hepatotoxicita, gastrointestinální potíže, pankreatitida. Nejčastěji používaným lékem v současnosti jsou deriváty kyseliny mofetilové (mykofenolát mofetil, sodná sůl

kyseliny mofetilové). Inhibují enzym inosit-monofosfát-dehydrogenázu (IMPDH), který je důležitý pro de novo syntézu purinových bazí pro tvorbu DNA. Takto je blokována proliferace aktivovaných T-lymfocytů. Nežádoucími účinky jsou především leukopenie a dyspeptické potíže. Používají se v indukční a především v udržovací fázi, nejčastěji v kombinaci s kalcineurinovými inhibitory.

Polyklonální protilátky

Připravují se ze séra zvířat, nejčastěji králíků, imunizovaných lidskými imunoblasty. V organismu transplantovaného se váží na antigeny především aktivovaných lymfocytů, a tak blokují jejich funkci. Nejvíce používané jsou antithymocytární a antilymfocytární globuliny. Používají se v indukční fázi a u závažných vaskulárních rejekcí. Mají však celou řadu nežádoucích účinků: zvýšený výskyt infekcí, anafylaktické reakce, riziko malignit, sérovou nemoc, leukopenii, trombocytopenii. Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům jejich použití v transplantologii klesá a jsou nahrazovány především monoklonálními protilátkami.

Monoklonální protilátky

Jsou připravovány gentechnologicky a obsahují selektivní protilátku, která blokuje pouze specifické receptory na aktivovaných lymfocytech. V klinice jsou nejvíce rozšířeny monoklonální protilátky antiCD25 (daclizumab a basiliximab), které blokují receptor pro interleukin-2. Dalšími protilátkami jsou antiCD3, které působí na aktivované lymfocyty, a antiCD20, které jsou namířeny proti B-lymfocytům. Vyznačují se především nízkou orgánovou toxicitou. Používají se především v indukčních fázích imunosuprese a při výskytu kortikorezistentních rejekcí.

Blokátory proliferace lymfocytů – mTOR inhibitory (mammalian target of rapamycin)

Tyto léky zabírají aktivaci lymfocytů blokadou enzymů. Do této sku-

piny patří sirolimus a everolimus. Jejich používání je však omezeno významnými nežádoucími efekty, především vysokým výskytem infekčních komplikací, poruchami hojení operačních ran a výskytem hyperlipoproteinemie. Svoje uplatnění u transplantací jater mají hlavně tam, kde je komplikací léčby kalcineurinovými blokátory jejich významná nefrotoxicita.

Imunosupresivní režimy

1. **Indukční imunosuprese** – používá se v časném období po transplantaci, kdy je nejvyšší riziko vzniku akutní rejekce.
2. **Udržovací imunosuprese** – navazuje na období indukční léčby. Její podávání je doživotní. S časovým odstupem od transplantace se množství léků snižuje. Jejím smyslem je zabránit vzniku pozdních akutních rejekcí a především chronických rejekcí.
3. **Antirejekční imunosuprese** – používá se jako útočná léčba tam, kde byla prokázána akutní nebo chronická rejekce.

Závěr

Transplantace jater za 50 let své existence zaznamenaly obrovský pokrok. Od experimentu se staly klinickou léčebnou metodou nemocných s nezvratným selháním jater, kdy již byly vyčerpány všechny konzervativní postupy. Na tomto rozvoji se podílí nejen zavedení nových chirurgických technik (snížení krevních ztrát během operace, redukce příliš velkých štěpů, splitovací techniky, kdy je možno použít 1 játra pro 2 příjemce a konečně odběry jaterních laloků od žijících dárců), ale rovněž pokroky v imunosupresivní léčbě. Současné imunosupresivní protokoly minimalizují výskyt rejekcí a rovněž nežádoucích účinků těchto léků. Budoucnost transplantací však je v navození imunologické tolerance, kdy organizmus přijme transplantovaný orgán bez nutnosti imunosupresivní léčby.

Literatura

1. Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955; 2: 54–55.
2. Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV et al. Experimental whole-organ transplantation

of the liver and of the spleen. *Ann Surg* 1960; 152: 374–387.

3. Starzl TE, Kaupp HA, Brock DR et al. Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver. *Surg Gynecol Obstet* 1961; 112: 135–144.
4. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla K et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery Gynecol Obstet* 1963; 117: 659–676.
5. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 852–856.
6. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. *Br Med J* 1968; 4: 535–540.
7. Kořístek V, Černý J, Gregor Z et al. Naše první zkušenosti s klinickou transplantací jater. *Čas Lék Česk* 1984; 123: 93–96.
8. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1951; 1: 1157–1163.
9. Starzl TE, Marchiano TI, Porter KA et al. Factor determining short and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery* 1965; 58: 131–155.
10. Calne RY, White DJ, Thiru S et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allograft from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323–1327.
11. Starzl TE, Todo S, Fung J et al. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2: 1000–1004.

prim. MUDr. Pavel Studeník

www.fnusa.cz

e-mail: pavel.studenik@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 3. 5. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvek:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Štych V.

Minimum z plicní chirurgie ... krok za krokem.

Praha: Maxdorf 2013. Počet stran 303. ISBN 978-80-7345-347-3.