

**ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ  
ΝΕΦΡΟΥ**

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΓΟΥΜΕΝΟΣ**

## Γενικά

Η πρόληψη των επεισοδίων οξείας απόρριψης και η μακροχρόνια διατήρηση του νεφρικού μοσχεύματος αποτελούν τους στόχους της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη μεταμόσχευση νεφρού. Η παρουσία σοβαρών ευκαιριακών λοιμώξεων και η εμφάνιση κακοηθών νεοπλασιών αποτελούν τις σημαντικότερες άμεσες και απώτερες επιπλοκές της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η επιλογή του κατάλληλου ανοσοκατασταλτικού σχήματος θα πρέπει να γίνεται με βάση το μέγιστο όφελος σε σχέση με το μικρότερο κόστος. Ιστορικό προηγούμενης μεταμόσχευσης νεφρού, βαθμός ιστοσυμβατότητας δότη-λήπτη, ηλικία δότη και λήπτη, προέλευση νεφρικού μοσχεύματος (από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη) αποτελούν επιπλέον σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν τον συνδυασμό των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Ο συνδυασμός των κορτικοειδών με αναστολέα της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή tacrolimus) και mycophenolate mofetil (MMF) συνοδεύεται από μειωμένη επίπτωση επεισοδίων οξείας απόρριψης και αποτελεί το συνδυασμό εκλογής για πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα σήμερα.

Η χορήγηση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG) χρησιμοποιείται σαν θεραπεία επαγωγής με σκοπό την αποφυγή χορήγησης αναστολέων της καλσινευρίνης τις πρώτες ημέρες της μεταμόσχευσης, επί παρουσίας ικανού βαθμού οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Η rapamυκίνη (sirolimus), το everolimus και οι αναστολείς των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (basiliximab, daclizumab) έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια στη θεραπευτική φαρέτρα και ήδη κατέχουν θέση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή της μεταμόσχευσης νεφρού.

Η ελαχιστοποίηση της αναγκαίας ανοσοκατασταλτικής αγωγής αποτελεί μία άλλη παράμετρο της επιλογής του κατάλληλου σχήματος για μακροχρόνια χορήγηση. Είναι γνωστό ότι τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν το συχνότερο αίτιο θανάτου των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Τα κορτικοειδή και οι αναστολείς της καλσινευρίνης ενοχοποιούνται για την εμφάνιση αθηρωμάτωσης, ενώ η χορήγηση των τελευταίων συνοδεύεται από νεφροτοξικότητα. Με σκοπό την καλύτερη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων έχει επιχειρηθεί η διακοπή των κορτικοειδών ή των αναστολέων της καλσινευρίνης από μακροχρόνια σχήματα ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

## **Κορτικοστεροειδή**

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη μεταμόσχευση νεφρού. Είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη, αλλά και στην αντιμετώπιση, των επεισοδίων οξείας απόρριψης. Η ευεργετική τους επίδραση σχετίζεται με λεμφολυτική δράση, αλλά και με μείωση της παραγωγής ιντερλευκίνης-1 (IL-1), η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων από τα μακροφάγα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα).

Η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, καρδιαγγειακής νόσου, μυοπάθειας, καταρράκτη, πεπτικού έλκους και ψυχιατρικών διαταραχών μπορεί να συνοδεύει την μακροχρόνια χρήση των κορτικοειδών.

## **Αντιμεταβολίτες**

Η αζαθειοπρίνη και το mycophenolate mofetil (MMF) ανήκουν στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών και προκαλούν αναστολή της σύνθεσης των πουρινών. Η δράση του MMF είναι πιο ειδική, σχετίζεται με την αναστολή του ενζύμου ινοσινική μονοφωσφορική δεϋδρογενάση και οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή μονοφωσφορικής γουανίνης. Η ευεργετική επίδραση της αζαθειοπρίνης και του MMF στην πρόληψη της οξείας απόρριψης οφείλεται στην αδυναμία πολλαπλασιασμού των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων λόγω μη σύνθεσης πουρινών.

Ο συνδυασμός της αζαθειοπρίνης με τα κορτικοειδή ήταν το κλασσικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα στη μεταμόσχευση νεφρού κατά την προ της εφαρμογής της κυκλοσπορίνης περίοδο (μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1970), όταν το ποσοστό ετήσιας επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων ήταν 50% και το ποσοστό επεισοδίων οξείας απόρριψης άνω του 85%.

Ακολούθως, και μετά την εφαρμογή της κυκλοσπορίνης, ήταν μέρος του τριπλού ανοσοκατασταλτικού σχήματος που περιελάμβανε κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη και κυκλοσπορίνη. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 το MMF έχει υποκαταστήσει σε σημαντικό βαθμό την αζαθειοπρίνη σε αυτό το τριπλό ανοσοκατασταλτικό σχήμα. Η υπεροχή του MMF έναντι της αζαθειοπρίνης συνίσταται κυρίως στη μείωση των επεισοδίων οξείας απόρριψης κατά τους πρώτους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση (από 50% σε 25% των ασθενών) αλλά και της χρόνιας δυσλειτουργίας των νεφρικών μοσχευμάτων.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του MMF είναι γαστρεντερικές διαταραχές, (οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, διάρροιες), αιματολογικές

διαταραχές (λευκοπενία) και ευαισθησία σε λοιμώξεις (κυρίως προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος από κυτταρομεγαλοϊό, CMV).

### **Αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus)**

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 η κυκλοσπορίνη προστέθηκε στην ανοσοκατασταλτική αγωγή της μεταμόσχευσης νεφρού. Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης, κορτικοειδών και αζαθειοπρίνης είχε ως συνέπεια τη σημαντική βελτίωση της ετήσιας επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων, η οποία ξεπέρασε το 80%.

Κατά τη δεκαετία του 1990 το tacrolimus χρησιμοποιήθηκε αρχικά στη μεταμόσχευση ήπατος και ακολούθως στη μεταμόσχευση νεφρού με καλά αποτελέσματα, όσον αφορά στην πρόληψη της οξείας απόρριψης (1,2).

Παρά το γεγονός ότι η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus έχουν διαφορές στη χημική τους σύνθεση παρουσιάζουν ομοιότητες στον τρόπο της ανοσοκατασταλτικής τους δράσης. Συνδέονται με δύο διαφορετικές ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες (κυκλοφυλίνη και FK δεσμευτική πρωτεΐνη) και σχηματίζουν σύμπλοκα τα οποία αναστέλλουν τη δράση της καλσινευρίνης που ενεργοποιεί συγκεκριμένους μεταγραφικούς παράγοντες για την παραγωγή κυτταροκινών. Ως συνέπεια της δράσης αυτής μειώνεται η παραγωγή της ιντερλευκίνης-2 (IL-2) από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα.

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και tacrolimus) μεταβολίζονται μέσω του κυττοχρώματος P-450 και η πλειονότητα των μεταβολικών προϊόντων απεκκρίνεται στη χολή. Λόγω του μεταβολισμού τους από το σύστημα του κυττοχρώματος P-450 παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις με διάφορα φάρμακα (μακρολίδες, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αντιεπιληπτικά, κλπ) με αποτέλεσμα να χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης για διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων τους στην κυκλοφορία. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της κυκλοσπορίνης είναι νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, υπερχοληστερολαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερτρίχωση, υπερτροφία ούλων και γαστρεντερικές διαταραχές. Κατά τα τελευταία χρόνια η κυκλοσπορίνη διατίθεται σε μικρογαλακτώδη μορφή η οποία παρουσιάζει μεγαλύτερη απορρόφηση και καλύτερα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά από την παλαιότερα διαθέσιμη μορφή της.

Η χορήγηση του tacrolimus συνοδεύεται από ανάλογες με την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα και στη βαρύτητα

εκδήλωσής τους. Από την ανάλυση βιοψιών νεφρικών μοσχευμάτων σε πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φαίνεται ότι η χορήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus συνοδεύεται από ίδιας βαρύτητας νεφροτοξικότητα. Υπερτρίχωση και υπερτροφία ούλων παρουσιάζονται λιγότερο συχνά, ενώ η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη είναι συχνότερη με το tacrolimus συγκριτικά με την κυκλοσπορίνη (σε 20% και 4% των ασθενών σε 12 μήνες θεραπείας αντίστοιχα).

Παρά το γεγονός ότι συγκριτικές μελέτες που αφορούν στη χρήση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση δείχνουν μία μικρότερη πιθανότητα για εμφάνιση επεισοδίων οξείας απόρριψης με τη χορήγηση του tacrolimus, η μακροχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων φαίνεται ότι είναι η ίδια και με τους δύο αναστολείς της καλσινευρίνης. Για το λόγο αυτό η επιλογή της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα εξαρτάται και από τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επεισοδίων οξείας απόρριψης (υπερευαισθητοποιημένοι) προτιμάται η χορήγηση tacrolimus, όπως και σε νέες γυναίκες με σκοπό την αποφυγή υπερτρίχωσης από τη χρήση κυκλοσπορίνης. Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη είναι καλύτερα να αντιμετωπίζονται με κυκλοσπορίνη.

### **Αναστολείς mTOR (mammalian target of rapamycin) (Sirolimus – Everolimus)**

Το sirolimus άρχισε να χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη το 1999. Παρουσιάζει ομοιότητες στη χημική δομή με το tacrolimus, συνδέεται με τον ίδιο υποδοχέα, αλλά έχει διαφορετικό τρόπο δράσης. Αναστέλλει τη δράση ειδικής ενδοκυττάριας πρωτεΐνης (target of rapamycin, TOR) η οποία δεν σχετίζεται με την καλσινευρίνη, αλλά με την ενδοκυττάρια διαβίβαση σήματος της ιντερλευκίνης-2 (IL-2). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται το everolimus το οποίο έχει ανάλογη με το sirolimus δράση. Η χρήση sirolimus ή everolimus παρέχει τη δυνατότητα μείωσης της δόσης των αναστολέων καλσινευρίνης ή ακόμα και διακοπής τους με σκοπό την πρόληψη ή και τον περιορισμό της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τα φάρμακα αυτά. Σε περίπτωση διακοπής του αναστολέα καλσινευρίνης, το ανοσοκατασταλτικό σχήμα στη μεταμόσχευση νεφρού περιλαμβάνει συνδυασμό κορτικοειδών με mycophenolate mofetil και everolimus. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι η διακοπή του αναστολέα καλσινευρίνης και η αντικατάστασή του με everolimus μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα οξείας απόρριψης, ειδικά εάν η

μετατροπή αυτή γίνεται πριν από τη συμπλήρωση 6 μηνών από τη μεταμόσχευση νεφρού. Αντίθετα, το σχήμα αυτό φαίνεται ότι είναι κατάλληλο για μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης ασθενών που δεν έχουν εμφανίσει επεισόδια οξείας απόρριψης. Ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην πρόληψη των επεισοδίων οξείας απόρριψης φαίνεται ότι είναι ο συνδυασμός κορτικοειδών με μικρές δόσεις αναστολέα καλσινευρίνης και everolimus. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των sirolimus και everolimus είναι η υπερλιπιδαιμία, η λευκοπενία και η θρομβοκυττοπενία.

### **Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG)**

Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) αποτελεί ισχυρό ανοσοκατασταλτικό παράγοντα, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία απορριπτικών επεισοδίων ανθεκτικών σε υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Επί πλέον, από ορισμένους συνιστάται η χορήγησή της ως θεραπεία επαγωγής κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού με σκοπό την αποφυγή της χρησιμοποίησης των αναστολέων της καλσινευρίνης στη φάση της άμεσης δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus στις περιπτώσεις αυτές αρχίζει αργότερα, όταν η κρεατινίνη ορού είναι <4mg/dl, ενώ παράλληλα συνεχίζεται η χορήγηση ATG μέχρις ότου τα επίπεδα του αναστολέα της καλσινευρίνης στο αίμα φθάσουν στα θεραπευτικά όρια.

Η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών και το υψηλό κόστος αποτελούν προβλήματα για την εφαρμογή της θεραπείας επαγωγής με ATG. Η χορήγηση ATG απαιτεί κεντρική γραμμή, ενώ συχνά συνοδεύεται από λευκοπενία και θρομβοπενία και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων (από κυτταρομεγαλοϊό, CMV) ή ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος από τον ιό Epstein Barr (3).

### **Αντίσωμα κατά των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (basiliximab)**

Η ιντερλευκίνη-2 παράγεται από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και μέσω διέγερσης ειδικών υποδοχέων (IL-2Ra ή αντιγόνο CD25) οδηγεί στην παραγωγή κλώνων λεμφοκυττάρων κατά αντιγόνων του νεφρικού μοσχεύματος, με συνέπεια την απόρριψή του. Κατά τα τελευταία χρόνια η χορήγηση basiliximab έχει χρησιμοποιηθεί στη μεταμόσχευση νεφρού ως θεραπεία επαγωγής. Ο συνδυασμός του basiliximab με κυκλοσπορίνη, κορτικοειδή και mycophenolate mofetil έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση του ποσοστού οξείας απόρριψης κατά τους πρώτους 6

μήνες από τη μεταμόσχευση (<20%). Παρά το γεγονός αυτό, η ετήσια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων δεν διαφέρει μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ή δεν έλαβαν basiliximab επιπλέον του κλασικού τριπλού ανοσοκατασταλτικού σχήματος. Το πλεονέκτημά του έναντι της ATG, όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία επαγωγής, είναι η απουσία σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντιθέτως, δεν παρουσιάζει την ισχυρή αντιπορριπτική δράση της ATG και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία των επεισοδίων οξείας απόρριψης του μοσχεύματος.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Νέα θεραπευτικά μέσα (tacrolimus, mycophenolate mofetil, everolimus, basiliximab) έχουν προστεθεί στους συνδυασμούς των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση νεφρού. Σημαντικές παράμετροι στην επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος είναι ο περιορισμός των επεισοδίων οξείας απόρριψης και η μακροχρόνια διατήρηση του νεφρικού μοσχεύματος. Η χρησιμοποίηση τριπλού ανοσοκατασταλτικού σχήματος με κορτικοειδή, αναστολέα της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή tacrolimus) και mycophenolate mofetil έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των επεισοδίων οξείας απόρριψης και σε αύξηση της μακροχρόνιας επιβίωσης ασθενών και μοσχευμάτων. Μείωση της δόσης του αναστολέα της καλσινευρίνης ή διακοπή του λόγω νεφροτοξικότητας και αντικατάστασή του με everolimus αποτελεί μια πιθανή εναλλακτική αγωγή για ορισμένους ασθενείς. Το basiliximab (αντίσωμα κατά των υποδοχέων της IL-2) έχουν υποκαταστήσει την αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) ως θεραπεία επαγωγής ενώ η τελευταία αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία της οξείας απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος. Η εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με ATG.