

# İmmünosüpresif Tedavi Protokollerinde Kalsinörin İnhibitörleri ve Kortikosteroidlerin Azaltılması ya da Tedaviden Çekilmesi

## *Reduction or Discontinuation of Calcineurin Inhibitors and Corticosteroids in Immunosuppressive Treatment Protocol*

**Prof. Dr. Aydın Türkmen**

İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

2008;17 (Ek / Supplement 1) 29-32

İmmünosüpresyonun gelişim süreci içinde öncelikli amaç her zaman greftin rejeksiyondan korunması ve uzun ömürlü olmasının sağlanması olmuştur. Yıllar içinde gelişen modern immünosüpresif tedavi artık bu amacın yanında, yan etki profilinin de olabildiğince daralmasını sağlamaya çalışmaktadır. Özellikle steroid ve kalsinörin inhibitörleri (KNİ) iyi bilinen ve hasta yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yan etkileri yanında greft yaşam süresini kısıtlayan kronik toksisite gibi çok önemli sorunlara da yol açabilmektedir. Nefrotoksisite dışında, günümüzde immünosüpresif tedavinin yan etkileri arasında kardiyovasküler hastalıklarda önemli risk artışı ve aşırı immünosüpresyon nedeni ile gelişebilecek infeksiyonlar ve maligniteler sayılabilir.

Transplantasyon hastasını izleyen hekim, immünosüpresif rejimin değişimi konusunda ikilem yaşamaktadır. Bir yanda elde edilen çalışma sonuçlarına dayalı kanıtlar immünosüpresif tedavi protokolünün değiştirilmesini zorlamaktayken, diğer yanda klinikte sorunsuz izlenmekte olan hastaya ilişkin tedavi değişikliğinin ve buna bağlı gelişebilecek potansiyel yan etkilerin yaratacağı sıkıntı bu ikilemin nedenidir.

Ancak uzun dönem greft kaybı nedenlerinin başında kronik allogreft nefropatisinin geldiği, bunun da altında yatan önemli sorunlardan birinin kalsinörin inhibitör toksisitesi olduğunun unutulmaması gerekir.

Bu nedenle, nefrotoksisiteden kaçınmak arayışı

inde olunması doğaldır. Klinik kanıta dayalı olarak bu tedavi değişimlerinin yapılması, bazı histopatolojik değişikliklerin kliniğe ve diğer laboratuvar bulgularına yansımaması nedeni ile zorluk yaratmaktadır. Ampirik yaklaşımla bu radikal tedavi değişikliklerine gidilmesi de pratik ve kolay değildir. Özellikle tedavi değişiminin zamanlaması, değişim sırasındaki renal fonksiyonlar, proteinürinin varlığı ve derecesi gibi önemli parametreler değişim protokolünü ve başarı oranlarını etkilemektedir.

Protokol biyopsileri ile kanıta dayalı olarak tedavi değişimlerinin daha rahat yapılabileceği ortadadır. Ancak bu biyopsilerin her merkez tarafından kolayca uygulanamadığı da bilinmektedir.

İmmünosüpresif rejimin değiştirilmesinin önemli nedenlerinden biri de kardiyovasküler risklerdir. Transplantasyon popülasyonunda en önemli mortalite nedeninin kardiyovasküler nedenler olduğu da göz önüne alınarak, stabil seyirli hastalarda bile mason seyirci olarak hastaların izlenmemesi, kardiyovasküler riski azaltmak için gerekirse immünosüpresyonun da değiştirilmesi düşünülmelidir.

Bu gerçekler ışığında son senelerde kalsinörin inhibitörlerinin ve steroidlerin tedaviden çekilmesi ile ilişkin birçok çalışma yürütülmektedir. Gerek erken, gerekse geç dönemde değişik alternatifler halinde bu protokollerin uygulanmasını içeren çalışmalar yapılmıştır.

Önemli sayıdaki çalışmada, erken evrede iyi fonksiyone eden greftlerde kalsinörin inhibitörlerinin azaltılmasına çalışılmıştır. Genel olarak bakıldı-

**Yazışma adresi:** Aydın Türkmen  
İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

ğında, ilk 6 aydaki bu çalışmaların immünolojik açıdan önemli sorun yaratmadığı iddia edilmektedir. Benzer şekilde nefrotoksik olmayan ajanların kullanımını ile kortikosteroidlerin ve kalsinörin inhibitörlerinin tamamen terk edildiği çalışmalarda da olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Başlangıçta ya da uzun dönemde değişim sürecinde interlökin 2 reseptör blokerlerinden de yararlanılmaktadır.

Transplantasyonda çığır açtığına inanılan ve gerçekten greft sağkalım oranlarına anlamlı katkılar yapan kalsinörin inhibitörleri bu nedenle son senelerde daha çok sorgulanır hale gelmiştir. Gerçekten akut rejeksiyon oranlarında çok anlamlı azalmalar sağlayan kalsinörin inhibitörleri, bu olumlu etkilerinin uzun döneme yansımaları sayılabilecek uzun dönem greft sağkalımları üzerinde yeterince etkili olmamıştır. Uzun döneme bakıldığında greft kaybı nedenlerinin başında kronik allogreft nefropatisi gelmektedir. Kronik allogreft nefropatisi (KAN) fizyopatolojisinde immünolojik ve nonimmünolojik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Nonimmünolojik faktörler arasında kalsinörin inhibitör toksisitesi son senelerde ön plana çıkmaya başlamıştır.

Özellikle Nankivel ve arkadaşlarının (1,2) yapmış olduğu çalışmalar sonrasında uzun dönemde kalsinörin inhibitörü kullanan hastaların neredeyse tamamında az ya da çok nefrotoksitenin gelişmesi, bu konuyu ciddi bir biçimde transplantasyon pratiğinin önüne koymuştur. Bu bir seri çalışmada kronik allogreft nefropatisinin doğal seyri, mükemmel şekilde organize edilmiş, protokol biyopsileri ile izlenmiştir. Çok erken dönemlerden itibaren başlayan greft histopatolojisindeki bozuklukların ön planda kalsinörin inhibitörlerinin yaptığı değişiklikler olarak ortaya çıkması ve bunların, 5 sene sonrasında neredeyse hastaların tamamında görülmesi, uzun dönem için tedavide yarar-zarar dengesinin tekrar düşünülmesini gerektirmektedir.

Kronik allogreft nefropatisi gelişiminde kalsinörin inhibitörlerinin birbirlerine üstünlükleri konusunda değişik araştırmalar yayınlanmıştır. Siklosporinden (CsA) takrolimusa (FK) dönüşümün temelinde CsA ile tedavi edilen hastalarda daha fazla interstisyel fibrozis gelişiminin saptanması yatmaktadır (3). 232 renal transplant hastasının izlendiği bu çalışmada GFR ölçümü ile izlendiğinde 5 yıllık izlemede FK ile tedavi edilen hastaların daha yüksek GFR'ye sahip oldukları görülmüştür. Benzer bir gözlem ülkemizden Töz ve arkadaşlarının (4) yaptığı 6

aylık protokol biyopsilerine dayanan 35 hastalık bir çalışmada yapılmıştır. Burada da akut rejeksiyon oranları arasında fark olmasa da CsA ile izlenen hastalarda subklinik akut rejeksiyon ve subklinik KAN daha sık olarak izlenmiştir. Buna karşılık uzun süreli ve büyük ölçekli çalışmalarda iki KNİ'nin KAN gelişimi konusunda birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (5,6).

Siklosporin kullanımı altında KAN ortaya çıktık-tan sonra FK'ya dönülmesi çok küçük ölçekli birkaç çalışmada test edilmiştir; ancak net bir sonuca varılamamıştır (7,8). Lee ve arkadaşları (9) tarafından yayımlanan 34 hastalık bir seride uzun dönemde FK'ya dönüşümün renal fonksiyonları iyileştirmede, renal hastalık progresyonunu azaltmada ve kan basıncını düzenlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu ve benzer çalışma sonuçları ile birlikte günümüzdeki etkinliği kanıtlanmış ve nefrotoksik olmayan immünosüpresif ilaçların kullanımda olması yeni immünosüpresif tedavi protokollerini alternatif olarak sunmaktadır.

Kalsinörin inhibitörlerinden kaçınılması ile ilgili tedavi seçenekleri uzun dönem için değişik şekillerde düşünülebilir.

Bunlardan ilki indüksiyon tedavilerine eklenen monoklonal antikorlarla hiç KNİ kullanılmayan rejimlerdir. Vincenti ve arkadaşlarının yaptığı tek kollu bir çalışmada daklizumab MMF, PRD ile tedaviye başlanan grupta akut rejeksiyon oranları yüksek olmasına rağmen 1. yıl hasta ve greft sağkalım oranları iyi bulunmuştur (10). Yine Ekberg ve arkadaşlarının (11) yaptığı Ceasar çalışmasında çalışmanın 3 kolundan biri olan önceki çalışmayla benzer bir başlangıç rejiminin başarısı CsA'lı rejimle kıyaslanabilir bulunmuştur. Bu çalışmada CsA kesilen ya da kullanılmayan rejimlerdeki MMF dozunun yeterli olması gerekliliği üzerinde durulmuştur.

Kalsinörin inhibitöründen kaçınmanın 2. yolu stabil giden KNİ içeren rejimdeki hastalarda KNİ'lerin kesilmesidir. 170 hastayı içeren posttransplant 1. yılda randomizasyona gidilen bir grupta MMF ve PRD içeren 3'lü rejimden KNİ'nin çıkarılması sonrasında tedaviye yanıtı akut rejeksiyon oranlarında hafif artış görülmekle birlikte, GFR düzeylerinde anlamlı artış ve kreatinin düzeylerinde azalma saptanmıştır (12). Yine benzer sonuçlar Mulay ve arkadaşlarının yaptığı 1047 hastayı içeren bir metaanalizde saptanmış, KNİ kesilmesi akut rejeksiyon oranlarında artışa yol açarken, böbrek fonksiyonlarında ve kan basıncı düzenlenmesinde olumlu değişiklikler

yaratmış ve uzun dönemde greft ve hasta kaybı kontrol grubundan farksız bulunmuştur (13).

m-TOR inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi sonrasında da KNİ'lerin ilk 6 ay içinde tedaviden kesilmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (14-16). Bu konudaki çalışmaların ilklerinden biri olan ve sirolimusla yapılan çalışmada transplantasyondan 3 ay sonra CsA+Rapa+PRD olarak başlanan rejim CsA'sız ve CsA'lı olarak 2 kola ayrılarak yürütülmüştür. Akut rejeksiyon oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmazken, GFR ile bakılan renal fonksiyonlarda CsA kesilen grupta anlamlı bir düzelme sağlandığı görülmüş ve 36 aylık greft sağkalım oranları da bu grupta daha iyi bulunmuştur (17).

Uzun dönem immünoşüpresyonda kaçınılmaya çalışılan ikinci ilaç grubu ise kortikosteroidlerdir. Transplantasyon tarihinin başından beri immünoşüpresif rejimlerin içinde yer alan bu ilaçlar T lenfosit aktivasyon kaskadının birçok noktasına etkili olması nedeni ile halen kolayca vazgeçilebilecek bir ilaç olarak görünmemektedir. Çok iyi bilinen kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerine olumsuz etkileri ise istenmemeye nedenlerinin başında gelmektedir. Kasiske (18) grubunun 2000 yılında yaptığı bir metaanalizde greft kaybı riskinin steroidlerin kesilmesi ile anlamlı oranda arttığı ortaya konulmuştur. Özellikle steroid kesilen rejimlerde akut rejeksiyon oranlarında farklı rakamlar bildirilmesine karşın, hemen tüm serilerin birleştiği nokta, posttransplant diyabet sıklığının bu grupta anlamlı olarak azalmakta olduğudur.

Radikal sayılabilecek bu immünoşüpresif tedavi değişimleri sırasında iki önemli noktada titizlik gösterilmelidir. İlki immünoşüpresyonun yetersiz kalması ile akut rejeksiyon olasılığının artması, ikincisi ise aşırı immünoşüpresyonun yol açabileceği sorunlardır. Bu nedenle değişim aşamasında hastaların sık aralıklarla izlenmesinde fayda vardır. ATG indüksiyonu ile başlanarak ilk 5 gün sonrasında steroidlerin kullanılmadığı prospektif bir çalışmada 24 aylık greft sağkalım süreleri aynı bulunmuştur (18). Yine daklizumab indüksiyonu yapılan ve Dac+FK+MMF ile devam edilen bir kolun FK+MMF+PRD ile kıyaslandığı 538 hastalık bir çalışmada, akut rejeksiyon ve renal fonksiyon açısından farklılık saptanmazken, diabetes mellitus ve hiperlipidemi oranları steroid grubunda daha fazla bulunmuştur (19).

Grubumuzun yapmış olduğu bir çalışmada ise 1. yıl sonrasında diabetes mellitus, aseptik kemik nekrozu gibi zorlayıcı endikasyonlarla steroid tedavisi

kesilen 38 hasta 5 yıl sonrasında tarihsel kontrollerle karşılaştırıldığında, greft ve yaşam sağkalım oranlarında bir farklılık bulunmazken, steroid kesilen grupta kan basıncının daha düşük olduğu ve gereksinim duyulan antihipertansif sayısının daha az olduğu bulunmuştur (20).

Sonuç olarak günümüzdeki geniş immünoşüpresif ilaç yelpazesinde hastalar için en iyi yararlanımı, en uzun greft ve yaşam süresini sağlayacak kombinasyonun bulunmasına çalışılmalıdır. Günümüzdeki verilerle, kalsinörin inhibitörleri ve steroidlerin azaltılması ya da kesilmesi bu amaca ulaşmada önemli bir alternatif olarak görünmektedir.

### Kaynaklar

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326.
2. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;27:78(4):557.
3. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: Long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl ):i11-i17.
4. Töz H, Şen S, Seziş M. Comparison of tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation by the protocol biopsies. *Transplant Proceed* 2004;36:134-136.
5. Irish VS, Sherrill B, Brennan DC, et al. Three-year posttransplant graft survival in renal transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple drug regimen. *Transplantation* 2003;76:1686-90.
6. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: A Report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;66:1736-1740.
7. Morris-Stiff GJ, Baboolal K, Dunstan F, et al. Conversion from cyclosporin to tacrolimus in renal allograft recipients with chronic graft nephropathy: results of an observational study. *Transplant Int* 1999;12:288-292.
8. Stoves J, Newstead CG, Baczkowski AJ et al. A randomized controlled trial of immunosuppression conversion for the treatment of chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2113-2120.
9. Lee WC, Lian JD, Wu MJ, et al. Long-term beneficial effect of tacrolimus conversion on renal transplant recipients. *Ren Fail* 2005;27:501-506.
10. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitor avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71(9):1282-7.
11. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, et al. The use of Daclizumab and Mycophenolate mofetil in combination with corticosteroids and cyclosporine (low dose versus low dose followed by withdrawal) to optimize renal function in recipients of renal allografts. *Transplantation Supplement* 2004;78;2:458; P734.
12. Abramowicz D, Manas D, Lao M, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 2002;74 (12):1725-34.

13. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA. Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 2005;5(7):1748-56.
14. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1992;67:1036-1042.
15. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002;74:1070-1076.
16. Morelon E, Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):52.
17. Mota A, Arias M, Eero I, et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004;4:953-61.
18. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A metaanalysis of immunosuppression withdrawal trial in renal transplantation. *J Am soc Nephrol* 2000;11(1):19110-7.
19. Kandaswamy R, Melancon JK, Dunn JL, et al. A prospective randomized trial of steroid free maintenance regimen in kidney transplant recipients: an interim analysis. *Am J Transplant* 2005;5:2473-2478.
20. Şahin S, Türkmen A, Manga G, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal in kidney transplantation. 2. Congress on Immunointervention in Nephrology. 2001;p; 43.