

## مقایسه اثر بخشی داروی زناپاکس با آنتی لنفوسیت گلبولین در جلوگیری از رد پیوند در گیرندگان کلیه که از نظر ایمونولوژیکی در گروه پرخطر هستند

وحید پورفرزانی<sup>۱</sup> M.D.، محبوب لسان پزشکی\* M.D.، بهزاد عین اللهی\*\* M.D.

### چکیده

**هدف:** در این مطالعه ما به بررسی اثر حمایتی داروی زناپاکس در مقایسه با داروی آنتی لنفوسیت گلبولین (ALG) در بیماران پیوند کلیه که از نظر ایمونولوژیک در گروه پرخطر هستند، پرداخته‌ایم.

**روش بررسی:** ۲۵ بیمار با نارسایی مرحله انتهایی کلیه (ESRD) که برای بار دوم تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته‌اند و از نظر وضعیت سیستم ایمنی در گروه بیماران با ریسک بالا شناخته می‌شوند، به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول ۱۱ بیمار تحت درمان با زناپاکس و در گروه دوم، ۱۴ بیمار روی پروتکل درمانی آنتی لنفوسیت گلبولین (ALG) قرار گرفتند. رژیم دارویی تضعیف کننده دستگاه ایمنی در تمامی بیماران شامل سیکلوسپورین (ساندیمون)، پردنیزولون و مایکوفنولیت موفتیل بوده همه بیماران یک سال پس از پیوند مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه سن، جنس و سایر مولفه‌های دموگرافیک در گیرندگان با دهندگان کلیه قابل مقایسه بوده علت نارسایی مزمن کلیه و وضعیت سیستم ایمنی (PRA) نیز در دو گروه تفاوتی نداشت. تمامی بیماران برای بار دوم بود که مورد پیوند کلیه قرار می‌گرفتند و تمامی کلیه‌های پیوندی از دهنده‌های زنده غیر خویشاوند تامین شده بودند.

**یافته‌ها:** در طول یک سال پیگیری بعد از پیوند، حملات پس زدگی حاد در گروه اول که زناپاکس گرفته بودند ۲ مورد و در گروه دوم که آنتی لنفوسیت گلبولین گرفته بودند در ۸ بیمار دیده شد ( $P=0/04$ ). از نظر میزان بروز نکرز حاد توبولی (ATN) در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. میزان بقا یک‌ساله پیوند در گروه زناپاکس ۱۰۰ درصد و در گروه آنتی لنفوسیت گلبولین ۶۸/۷ درصد بود ( $P=0/05$ ). کم خونی در گروه زناپاکس در یک مورد و در گروه ALG در ۵ بیمار مشاهده گردید ( $P=0/04$ ). لکوپنی و ترومبوسیتوپنی در گروه زناپاکس مشاهده نشد، در صورتی که این عوارض در ۵ بیمار از گروه ALG مشاهده شد ( $P=0/007$ ,  $P=0/02$ ). از نظر ابتلا به عفونت با سیستم‌گلوپروس نیز در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه پیشنهاد می‌کند که پروفیلاکسی با زناپاکس در بیماران با ریسک بالای ایمونولوژیک پیوند کلیه در مقایسه با آنتی لنفوسیت گلبولین نه تنها با کاهش حملات پس زدگی، باعث بهبود بقای پیوند کلیه می‌شود بلکه با عوارض کمتری نیز همراه می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** پس‌زدگی، پیوند، بقا، نکرز حاد توبولی.

دریافت مقاله: ۸۵/۱۱/۵، پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۲۵

? استادیار گروه نفرولوژی، و مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران-ایران

\* گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* گروه نفرولوژی، و مرکز تحقیقات نفرولوژی و اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)

آدرس پست الکترونیکی: pourfarziani\_v@yahoo.com

## مقدمه

پس‌زدگی حاد پیوند کلیه مسأله مهمی در پیوند کلیه می‌باشد که می‌تواند باعث پس‌زدگی مزمن کلیه و در نهایت از دست رفتن کلیه پیوندی شود (۱).

داروهای ایمنوساپرسیو جدیدی کشف شده‌اند که قادرند شدت و شیوع حملات پس‌زدگی حاد را کاهش دهند (۲). مصرف داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مثل مهار کننده‌های کلسینورین، آنتی‌متابولیت‌ها (میکوفنولیت مفتیل یا آزاتیوپرین) و کورتیکواستروئیدها با مهار کردن اثرات ابتدایی و انتهایی روی فعال شدن و پرولیفراسیون لنفوسیت‌های T باعث جلوگیری از رد حاد پیوند می‌شوند (۳). استفاده از آنتی‌بادیهای مونوکلونال و پلی کلونال بر علیه لنفوسیت‌های T هم به عنوان داروهای با اثرات القایی (induction) باعث کاهش پس‌زدگی حاد و به طور کلی باعث افزایش طول عمر کلیه پیوندی به ویژه در بیمارانی که دچار نکرورز توبولی حاد و عملکرد تأخیری فونکسیون کلیه پیوندی شده‌اند، می‌شوند (۴). هر چند استفاده از این آنتی‌بادیها جدا از اثرات ایمنوساپرسیو می‌تواند با افزایش خطر ابتلای بیمار به عفونت‌های باکتریال، ویرال و قارچی همراه باشد (۵). زناپاکس (Daclizumab) داروی ایمنوساپرسیو جدیدی است که از طریق مهار زنجیره  $\alpha$  رسپتور اینترلوکین ۲ باعث بهبود نتایج پیوند کلیه در بیماران با ریسک پایین شده است. البته اثر این دارو در بیمارانی که از نظر ایمنولوژیکی در ریسک بالا هستند و به عنوان گروه پر خطر شناخته می‌شوند، ثابت نشده است ما با این تحقیق، سعی کرده‌ایم اثرات زناپاکس را در بیماران با ریسک بالا از نظر سیستم ایمنی با داروی گلوبولین آنتی لنفوسیتی (ALG) مقایسه نماییم.

## روش بررسی

این مطالعه به عنوان کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) در بخش پیوند بیمارستان بقیه‌ا...الاعظم(عج) از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ با بررسی ۲۵ بیماری که از نظر سیستم ایمنی قبل از پیوند در ریسک بالا قرار داشته‌اند، انجام گرفته است. این

بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول شامل ۱۱ بیمار، از داروی زناپاکس با مقدار ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن شب قبل از عمل و در روزهای ۱۴، ۲۸، ۴۲ و ۵۶ بعد از پیوند (در مجموع ۵ دوره) استفاده شد و در گروه دوم که شامل ۱۴ بیمار بود، گلوبولین آنتی‌لنفوسیت به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قبل از پیوند شروع شد و به مدت ۱۰-۱۴ روز ادامه یافت. داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی به عنوان رژیم پایه شامل سیکلوسپورین (ساندیمون)، میکوفنولیت مفتیل (MMF) و پردنیزولون بود. با توجه به این که استفاده همزمان گلوبولین آنتی لنفوسیتی با میکوفنولیت باعث مهار مغز استخوان و عوارضی همانند ترومبوسیتوپنی شدید می‌شود، در گروه دوم که تحت درمان با گلوبولین آنتی لنفوسیتی بوده‌اند، استفاده از میکوفنولیت مفتیل بعد از قطع ALG در روزهای ۱۴-۱۰ بعد از پیوند شروع شده است. تمامی بیماران در هر دو گروه به مدت یک‌سال تحت پیگیری قرار گرفتند. تفاوت‌های بین دو گروه با استفاده از روشهای Wilcoxon signed rank test و Mann-Whitney U test تحت بررسی قرار گرفت. برای محاسبه میزان بقای کلیه‌های پیوندی از روش Kaplan-Meier استفاده گردید ( $P=0/05$ ). به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. در نهایت تمامی اطلاعات با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه سن و جنس گیرندگان با دهندگان کلیه قابل مقایسه بود و علت نارسایی مزمن کلیه و وضعیت سیستم ایمنی (PRA) نیز در دو گروه تفاوتی نداشت. تمامی بیماران مورد مطالعه سابقه یک بار پس‌زدگی کامل پیوند را داشتند و برای بار دوم بود که مورد پیوند کلیه قرار می‌گرفتند. تمامی کلیه‌های پیوندی از دهنده‌های زنده غیر خویشاوند (LURD) تأمین شده بودند.

## یافته‌ها

متوسط سنی بیماران در گروه اول  $39 \pm 12$  سال و در گروه دوم  $34 \pm 10$  سال بود. ۷ نفر از گروه اول و ۹ نفر از گروه دوم مرد بودند. از نظر علت ESRD، PRA و مشخصات دهندگان کلیه

## بحث

تأثیرات قدرتمند و کاملاً انتخابی ایمونوساپرسیو داروهای anti-CD25 و نداشتن آثار جانبی منفی قابل توجه، تمایل زیادی را برای استفاده از آنها در بیماران پیوندی ایجاد کرده است. بیشتر مطالعاتی که روی بیماران پیوند کلیه انجام گرفته‌اند، اثر بخشی این داروها را نشان داده است. در یکی از این مطالعات نشان داده شد که بیمارانی که از Daclizumab استفاده می‌کردند، غیر از آن که نسبت به گروه کنترل که از رژیم معمولی استفاده کرده بودند، آشکارا اثرات جانبی کمتری را تجربه کردند، پس زدگی حاد پیوند نیز در آنها به وضوح پایین‌تر بود (۶). در مطالعه دیگری که از رژیم دارویی شامل Daclizumab، سیکلوسپورین، MMF و کورتیکوستروئیدها استفاده شده بود، میزان پس‌زدگی حاد در عرض ۶ ماه پس از پیوند، به وضوح کمتر از گروه کنترل بود که تحت درمان با رژیم فاقد Daclizumab قرار داشتند (۷). البته مطالعات دیگری نیز وجود دارند که در مورد میزان اثربخشی مثبت این داروها تردیدهایی را به وجود آورده‌اند (۸). به عنوان مثال، در یک مطالعه غیر تصادفی که روی ۴۵ بیمار پیوند کلیه که تحت درمان با Daclizumab، کورتیکوستروئید و دوز بالای MMF (3gr/day) قرار داشتند انجام گرفته بود، میزان بالایی از پس‌زدگی حاد پیوند گزارش شد، اگرچه میزان بقای یک ساله پیوند ۹۵٪ بود (۹). در مورد تأثیر داروهای anti-CD25 روی بیماران با خطر بالای رد پیوند نیز توافق کاملی وجود ندارد. رایت و همکارانش، به طور معنی‌داری، میزان کمتری از پس‌زدگی حاد پیوند را در میان گیرندگان کلیه که از Daclizumab استفاده می‌کردند، در مقایسه با گروهی که تحت درمان با رژیم حاوی ATG قرار داشتند، گزارش نمودند (۱۰). در حالی که مطالعه‌ای که توسط برنان در حال انجام بود، به علت میزان بسیار بالای پس‌زدگی حاد پیوند در میان گیرندگان Basiliximab (نوعی داروی anti-CD25) ناتمام ماند (۱۱). در این مطالعه تک مرکز و از نوع کارآزمایی بالینی، ما به بررسی میزان اثربخشی داروی زناپاکس (daclizumab) در مقایسه با داروی گلبولین آنتی‌لنفوسیتی، به عنوان داروهای با اثرات القایی،

بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). بعد از پیوند، حملات پس‌زدگی حاد در ۸ بیمار از گروه دوم (گروه ALG) دیده شد، در صورتی که این مسأله در ۲ بیمار از گروه اول که زناپاکس گرفته بودند، مشاهده گردید ( $P = 0.04$ ). زمان متوسط اولین حمله پس‌زدگی حاد در گروه ALG، ۱۷/۲ روز بعد از پیوند و در گروه زناپاکس ۷ روز بعد از پیوند بود اما تفاوت بین دو گروه معنی‌دار مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

علی‌رغم این که در گروه زناپاکس هیچ‌کدام از بیماران دچار نکروز حاد توبولی نشدند و در گروه ALG دو بیمار دچار نکروز توبولی حاد شدند ولی این مسأله از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ). در طول پیگیری یک ساله بعد از پیوند، در گروه زناپاکس از دست رفتن کلیه پیوندی در هیچ موردی گزارش نگردید اما ۴ بیمار در گروه ALG، کلیه پیوندی را از دست دادند.

میزان بقای یک ساله پیوند در گروه زناپاکس ۱۰۰ درصد و در گروه گلبولین آنتی‌لنفوسیتی ۶۸/۷ درصد بود ( $P = 0.05$ ). ما میانگین سطح سرمی کراتینین بیماران را در ماه‌های اول، سوم، ششم و دوازدهم بعد از پیوند در دو گروه مقایسه کردیم. این مقادیر در گروه زناپاکس به ترتیب ۱/۱mg/dl، ۱mg/dl، ۱/۱mg/dl و در گروه ALG این مقادیر شامل ۱/۳mg/dl، ۲mg/dl، ۲/۱mg/dl، ۱/۷mg/dl بود و بیماران تحت درمان با ALG، به طور معنی‌داری سطح سرمی کراتینین بالاتری در تمامی زمانهای پیگیری بعد از پیوند داشتند ( $P = 0.01$ ،  $P = 0.02$ ،  $P = 0.04$ ،  $P = 0.03$ ). شیوع عوارض ثانویه به مهار مغز استخوان به طور مشخصی در گروه زناپاکس نسبت به گروه ALG کمتر بود. آنمی در یک بیمار از گروه زناپاکس و در پنج بیمار از گروه ALG گزارش گردید ( $P = 0.04$ ).

در گروه دوم (گروه ALG)، پنج بیمار دچار لکوپنی و چهار بیمار دچار ترومبوسیتوپنی شدند؛ اما در گروه زناپاکس، این عوارض در هیچ یک از بیماران مشاهده نگردید ( $P = 0.07$ ،  $P = 0.02$ ). ابتلا به عفونت با سیتومگالوویروسی در هیچ یک از دو گروه گزارش نشد.

4. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001; 72: 1920-1923.
5. Carswell CI, Plosker GL, Wagstaff AJ. Daclizumab: a review of its use in the management of organ transplantation. *Bio Drugs* 2001; 15: 745-773.
6. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson R. For The Daclizumab Double Therapy Study Group. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 1999; 67: 110-5.
7. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. For The Daclizumab Triple Therapy Study Group. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161-165.
8. Nashan B, Moore R, Amlot P. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-1198.
9. Vincenti F, Ramos E, Bratstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, Johnson R, Kuypers D, Stuart F, Khanna A, Navarro M, Nashan B. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1282-1287.
10. Wright FH, Thacker LR, Peters TG. Improved results in high-immunologic risk renal allograft recipients using a daclizumab (Zenapax) versus

در بیمارانی که سابقه یک بار رد کامل پیوند را داشتند و از نظر سیستم ایمنی در ریسک بالا محسوب می‌شدند، پرداخته‌ایم. نتیجه این شد که بیمارانی که تحت درمان با ALG قرار داشتند، شیوع بیشتری از پس‌زدگی حاد کلیه پیوندی و نیز رد کامل پیوند را نسبت به گروه زناپاکس از خود نشان دادند. علاوه بر این که عملکرد کلیه پیوندی در گروه زناپاکس در طی کوهورت یک ساله بهتر حفظ شد، طول مدت بستری در بیمارستان و نیز عوارض جانبی ناشی از مهار مغز استخوان (به ویژه کاهش پلاکت‌های خون) نیز در این گروه کمتر مشاهده گردید. اگر چه در مطالعه ما و سایر مطالعات مشابه پیشنهاد شده است که زناپاکس می‌تواند به عنوان دارویی مطمئن از نظر کاهش شیوع پس‌زدگی حاد و نیز کاهش عوارض جانبی استفاده شود و باعث بهبود بقای پیوند کلیه و بیمار گردد، مطالعات بزرگتری نیاز است تا دقیقاً اثرات زناپاکس را با سایر داروهای با اثرات القایی مقایسه و بررسی نماید.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه پیشنهاد می‌کند که پروفیلاکسی با زناپاکس در جلوگیری از رد حاد پیوند کلیه و کاهش عوارض جانبی در بیماران پیوند کلیه نسبت به استفاده از ALG اثرات مفیدتری داشته است. به نظر می‌رسد که زناپاکس قادر است حملات پس‌زدگی حاد پیوند کلیه را کاهش داده، باعث افزایش بقای کلیه پیوندی گردد.

### References

1. Tejani A, Emmett L. Acute and chronic rejection. *Semin Nephrol* 2001; 21: 498-507.
2. Morris JC, Waldmann TA. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl 1): i109-ill4.
3. Sims TW, Good EW. The next generation of medications for kidney transplant patients. *Crit Care NursClinNA* 2002; 14: 99-109.

traditional antilymphocyte therapy in member centers of the South Eastern Organ Procurement Foundation. Am J Transplant 2001; 1: 150. Abstract 60.

**11.** Brennan DC. A prospective, randomized,

multicenter study of thymoglobulin compared with basiliximab for induction immunosuppression: preliminary results. Am J Transplant [Abstract] 2002; 2: 238. 398.