

Η Χρήση της Κυκλοσπορίνης-A (CsA) στα Νοσήματα του Αίματος

Ι.Χ. Μελέτης*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιτυχία της αρχικής χρησιμοποίησης της κυκλοσπορίνης για την αντιμετώπιση των προβλημάτων των αλλογενών μεταμοσχεύσεων οφειλόταν στην εκλεκτική δράση της στο ανοσολογικό σύστημα και ιδιαίτερα στα Τ λεμφοκύτταρα και στην ελπίδα για την εμφάνιση λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τα άλλα χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ο αρχικός ενθουσιασμός για το φάρμακο μειώθηκε λόγω της εμφάνισης αρκετών παρενεργειών και ιδιαίτερα της νεφροτοξικότητας και των πιθανών κινδύνων που συνοδεύουν τη χορήγηση χρόνιας ανοσοκαταστολής. Εντούτοις, η χρησιμότητα της εφαρμογής της κυκλοσπορίνης σαν ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου έχει διερευνηθεί σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα¹.

Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό του Τ λεμφοκυττάρου, χωρίς να έχει κυτταροτοξική δράση. Σε αντίθεση με τα κορτικοειδή, την αζαθειοπρίνη και τα άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, αναστέλλει εκλεκτικά την προκαλούμενη ενεργοποίηση των Τ βοηθητικών (CD4+) λεμφοκυττάρων μέσω αντισωμάτων και την παραγωγή απ' αυτά διαφόρων λεμφοκινών και ιδιαίτερα της ιντερλευκίνης 2 (IL-2)². Η κυκλοσπορίνη, επίσης, διακόπτει την ανοσολογική απάντηση που ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη (όπως φαίνεται από την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων), κυρίως μέσω της παρεμπόδισης της έκκρισης λεμφοκινών από τα λεμφοκύτταρα. Η κυκλοσπορίνη επίσης αναστέλλει την in vivo μεταγραφή των γόνων που κωδικοποιούν την IL-2 και την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και εμποδίζει την έκφραση του υποδοχέα για την IL-2, που έχει

* Επικ. Καθηγητής Α' Γενολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Γενικό Λαϊκό", Αθήνα.

ουσιαστική σημασία για τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων³.

Είναι επίσης φανερό, ότι αρκετά πρώιμα η κυκλοσπορίνη αναστέλλει αναστρέψιμα τους εξαρτώμενους από το ασβέστιο παράγοντες που προκαλούν ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και πιθανότατα υπάρχουν διάφοροι μοριακοί στόχοι στην κυτταρική μεμβράνη, στο πρωτόπλασμα και στον πυρήνα. Τα πιο ενδιαφέροντα καινούργια δεδομένα αφορούν την πρόσληψη και συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης σε θέσεις στόχους στο πρωτόπλασμα και στον πυρήνα μέσω του ενζύμου κυκλοφιλίνη (peptidylprolyl-isomerase). Η σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων και του ενζύμου είναι άγνωστη, αλλά φαίνεται ότι η κυκλοφιλίνη παίζει ρόλο στη στερεοδιάταξη των ρυθμιστικών πεπτιδίων και έτσι η κυκλοσπορίνη μπορεί να προλάβει το σχηματισμό ή τη λειτουργία πυρηνικών παραγόντων που ρυθμίζουν την έκφραση των γόνων των λεμφοκινών⁴. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η κυκλοσπορίνη δεσμεύει το γόνο NF-AT (nuclear factor of activated T cells), που μπορεί να είναι ο άμεσος ή πρώιμος ρυθμιστικός παράγοντας της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων⁵. Αυτές τις ιδιότητες της κυκλοσπορίνης εμφανίζει και το FK-506, ένα καινούργιο φάρμακο κατά των Τ λεμφοκυττάρων, που στο μέλλον θα έχει επίσης πολλές δυνατότητες κλινικής εφαρμογής².

Λόγω της δράσης της σε μοριακό επίπεδο, η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει ύφεση και να συμβάλλει στη διατήρηση της ύφεσης σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα, ιδιαίτερα σε εκείνα που προκαλούνται μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από τα Τ λεμφοκύτταρα. Η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης έχει δείχτει σε τυχαίοποιημένες μελέτες σε πολλά μη αιματολογικά νοσήματα αλλά και σε αιματολογικά νοσήματα, αλλά ακόμη η εμπειρία από τη χρησιμοποίησή της είναι αρκετά περιορισμένη.

Από αυτές τις εφαρμογές φαίνεται ότι η κυκλοσπορίνη έχει μια ταχεία δράση (αποτελεσματική ανταπόκριση σε 2 μέχρι 12 βδομάδες ανάλογα με τη δόση), αλλά μετά τη διακοπή της χορήγησής της εμφανίζεται συχνά υποτροπή της νόσου. Αυτό οφείλεται στο ότι η ανασταλτική δράση της κυκλοσπορίνης στη σύνθεση λεμφοκινών από τα Τ λεμφοκύτταρα είναι αναστρέψιμη. Έτσι, η κυκλοσπορίνη δεν φαίνεται να επηρεάζει την κλινική πορεία της νόσου. Εντούτοις, αρκετοί άρρωστοι που δεν απαντούν ή δεν ανέχονται τη συμβατική θεραπεία, μπορεί να βοηθηθούν από τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης ή να μειώσουν τη δόση των χορηγούμενων κορτικοειδών.

Η κυκλοσπορίνη επίσης, εκτός από την ήδη αναφερθείσα δράση στα Τ λεμφοκύτταρα, μπορεί να εμφανίζει και άλλες δράσεις. Έτσι, μπορεί να είναι αποτελεσματική σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα που συνδέονται με την παρουσία αντισωμάτων στον ορό, επειδή εμφανίζει μια αντιφλεγμονώδη δράση ή μπορεί να δρα πιθανόν και μέσω της βελτίωσης των τοπικών αιμοδυναμικών διαταραχών.

Λόγω των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών και της αλληλεπίδρασης της κυκλοσπορίνης με άλλα φάρμακα που δίνονται συγχρόνως, απαιτείται τακτι-

κή και προσεκτική παρακολούθηση για την ταχεία διάγνωση και αντιμετώπισή τους. Επειδή η άμεση δράση της κυκλοσπορίνης είναι αρκετά σπουδαία, συνιστάται χορήγηση μιας αρχικής δόσης όχι πάνω από 5 mg/kg τη μέρα και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με προσαρμογή της δόσης, έτσι ώστε να διατηρούνται στο αίμα επίπεδα κυκλοσπορίνης περίπου κοντά στα 200 ng/ml ή χαμηλότερα. Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας αυξηθεί η κρεατινίνη πάνω από το 30% των αρχικών τιμών, η δόση πρέπει να ελαττωθεί. Η χρησιμοποίηση της κυκλοσπορίνης σαν θεραπεία σε νοσήματα χωρίς βαριά πρόγνωση πρέπει να γίνεται με προσοχή, σε εξατομικευμένη βάση και ανάλογα με τους κινδύνους, τόσο της νόσου όσο και της εναλλακτικής θεραπείας. Αρκετές φορές η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μετριάζεται λόγω της τοξικότητας του φαρμάκου και της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε χρόνια χορήγηση είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και ο συχνός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας λόγω του κινδύνου μη αναστρέψιμης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι απώτερες συνέπειες της χρόνιας ανοσοκαταστολής⁶.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ (GVHD)

Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη της αντίδρασης GVH στις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις ήδη από το 1978. Αν και με τη χρήση της βελτιώθηκε αξιοσημείωτα η επιβίωση των αλλο-μοσχευμάτων διαφόρων οργάνων, στις περισσότερες ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών δε φάνηκε να βελτιώνει, τόσο την επιβίωση όσο και την εμφάνιση της οξείας και χρόνιας αντίδρασης GVH σε σύγκριση με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης. Η χορήγηση συνοδευόταν από ταχύτερη εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος και συνολική μείωση των επιπλοκών της μεταμόσχευσης⁷. Παρά τη μεγάλη εμπειρία, ακόμα και σήμερα παραμένουν ερωτήματα, τόσο για τον καθορισμό της κατάλληλης δόσης όσο και για την κατάλληλη διάρκεια θεραπείας, για την παρακολούθηση και τους απαραίτητους χειρισμούς για την αντιμετώπιση των παρενεργειών του φαρμάκου. Η προφυλακτική θεραπεία με κυκλοσπορίνη συνήθως ξεκινά την προηγούμενη ημέρα της χορήγησης του μυελικού μοσχεύματος και συνεχίζεται τουλάχιστον για ένα χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση. Η χορήγηση αρχικά γίνεται ενδοφλέβια, είτε υπό συνεχή έγχυση είτε σε 2 ή 3 ωριαίες εγχύσεις για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια χορηγείται ανά 12ωρο από το στόμα. Η αρχική ημερήσια δόση ποικίλλει από 0,3-20 mg/kg IV και στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και τις παραμέτρους, τόσο της νεφρικής όσο και της ηπατικής λειτουργίας. Φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει μεγάλες διακυμάνσεις, τόσο στην απορρόφηση όσο και στο μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης. Φαίνεται ότι

υπάρχει πολύ μεγάλη ατομική διακύμανση της κατανομής του φαρμάκου, της σύνδεσής του στους ιστούς και της απομάκρυνσής του από το πλάσμα, γεγονότα που δείχνουν ότι θα πρέπει πάντοτε να γίνεται φαρμακοκινητική μελέτη σε κάθε άρρωστο, με σκοπό να καθοριστεί η άριστη δόση του φαρμάκου που θα εξασφαλίζει επίπεδα κυκλοσπορίνης στο πλάσμα 100-200 ng/ml με μέθοδο RIA. Λόγω του επηρεασμού της φαρμακοκινητικής της κυκλοσπορίνης από διάφορα φάρμακα και της πιθανής επίτασης των παρενεργειών, οι δόσεις του φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζονται κατάλληλα⁹. Αρκετοί συμφωνούν ότι επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα πάνω από 500 ng/ml σχετίζονται με αυξημένη νεφροτοξικότητα, ενώ επίπεδα κυκλοσπορίνης κάτω από 75 ng/ml με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξείας αντίδρασης GVH⁹. Προβλήματα εμφανίζονται λόγω αλληλεπίδρασης διαφόρων φαρμάκων, που δίνονται συνήθως σ' αυτήν την περίοδο της μεταμόσχευσης. Αύξηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης προκαλεί η κετοκοναζόλη, η ντανατρόλη, η νορεθιστερόνη και οι ψηλές δόσεις κορτικοειδών, ενώ μείωση των επιπέδων προκαλεί η ριφαμπικίνη, η φενυτοΐνη, η φενοβαρβιτάλη και η ερυθρομυκίνη. Η νεφροτοξικότητα επιτείνεται από τη σύγχρονη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, αμφοτερικίνης, μελφαλάνης ή τριμεθοπρίνης-σουλφαμεθοξαζόλης. Όλες οι παρενέργειες (νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, υπέρταση, τρόμος, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, υπερπλασία ούλων, υπερτριχώση κλπ) είναι αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης του φαρμάκου και τη χορήγηση ειδικής αγωγής.

Η δράση της κυκλοσπορίνης στην πρόληψη της αντίδρασης GVH και στην επιβίωση των αρρώστων έχει εκτενώς μελετηθεί και δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ κυκλοσπορίνης και μεθοτρεξάτης σε τυχαιοποιημένες μελέτες αρρώστων που μεταμοσχεύτηκαν για αιματολογικά νοσήματα. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας αντίδρασης GVH βαθμού II-IV στους αρρώστους που έπαιρναν κυκλοσπορίνη κυμαινόταν από 28-54%^{10,11}. Στους αρρώστους που μεταμοσχεύονται για απλαστική αναιμία η κυκλοσπορίνη φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της οξείας και χρόνιας αντίδρασης GVH, της απόρριψης και της διάμεσης πνευμονίτιδας, ενώ συγχρόνως βελτιώνεται η επιβίωση των αρρώστων στην ομάδα της κυκλοσπορίνης σε σύγκριση με την ομάδα της μεθοτρεξάτης¹².

Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης με βραχεία χορήγηση μεθοτρεξάτης (τις μέρες 1, 3, 6 και 11 μετά τη μεταμόσχευση) φαίνεται να είναι ο πιο καλός συνδυασμός για την προφύλαξη από την αντίδραση GVH και χρησιμοποιείται ευρέως¹³, ενώ έχουν εφαρμοστεί και αρκετοί άλλοι συνδυασμοί. Φαίνεται ότι όλες οι προσπάθειες πρόληψης της αντίδρασης GVH δεν είναι ακόμα ικανοποιητικές, αφού περίπου 30% των αρρώστων που λαμβάνουν γονοτυπικά HLA-συμβατά μοσχεύματα θα πεθάνουν από αιτίες που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με αυτήν την επιπλοκή. Αυτό το πρόβλημα είναι εντονότερο στην περίπτωση συμβατών δοτών που δεν είναι μέλη της οικογένειας ή σε μεταμοσχεύσεις από όχι απόλυτα συμβατούς δότες^{7,9,14-16}.

ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ GVH ΜΕΤΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ

Είναι γνωστό ότι η εμφάνιση υποτροπών, ιδιαίτερα μετά αλλογενή μεταμόσχευση μυελού για οξεία λευχαιμία, είναι μικρότερη στους αρρώστους που παρουσίασαν αντίδραση GVH (σύγχρονη εμφάνιση αντίδρασης του μοσχεύματος κατά των λευχαιμικών κυττάρων, graft versus leukemia reaction, GVL). Είναι επίσης γνωστό ότι ενώ η τέλεση αυτόλογης ή ομοιογονιδιακής μεταμόσχευσης συνοδεύεται συνήθως από λιγότερες επιπλοκές σε σύγκριση με την αλλογενή, εντούτοις οι μεταμοσχεύσεις αυτές συνοδεύονται από μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών, πιθανότατα λόγω έλλειψης της αντίδρασης GVL. Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό αυτόλογων ή ομοιογονιδιακών μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών, που παίρνουν μοσχεύματα χωρίς ex vivo χειρισμούς στο μόσχευμα, εμφανίζεται ένα κλινικό σύνδρομο που μοιάζει με την αντίδραση GVH. Το παράδοξο και ενδιαφέρον είναι ότι η εμφάνιση αυτής της αυτόλογης ή ομοιογονιδιακής αντίδρασης ευοδώνεται, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο, από τη χορήγηση χαμηλών δόσεων κυκλοσπορίνης, του κατ' εξοχήν χρησιμοποιούμενου φαρμάκου για την πρόληψη της αντίδρασης. Η αντίδραση αυτή προκαλείται από έναν πληθυσμό λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζει αντιγόνα τάξης II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Σε πειραματικά μοντέλα βρέθηκαν CD4+ και CD8+ κύτταρα που δρουν κατά επιτόπων των αντιγόνων τάξης II των ίδιων ατόμων, στα πλαίσια του συστήματος αυτορρύθμισης της ανοσολογικής ανοχής και ανανόησης των κυττάρων του ίδιου του ατόμου. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν την ύπαρξη στα φυσιολογικά άτομα ενός κατασταλτικού συστήματος για τα κύτταρα που αυτοαναγνωρίζουν τα αντιγόνα τάξης II, τα οποία βρίσκονται υπό τον έλεγχο της λειτουργίας του θύμου^{17,18}. Αυτή η αντίδραση είναι συνήθως ήπια και αυτοπεριοριζόμενη και δεν απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση. Δεν είναι ακόμα γνωστό κατά πόσο η αυτόλογη αντίδραση GVH μπορεί να προκληθεί σε αρρώστους που κάνουν αυτόλογη μεταμόσχευση μετά ex vivo επεξεργασία του μοσχεύματος με κυτταροστατικά ή σε αρρώστους που παίρνουν θεραπεία προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση μόνο με κυτταροστατικά χωρίς ολική σωματική ακτινοβολή. Μελέτες σε πειραματόζωα και αποτελέσματα μικρών κλινικών μελετών καταλήγουν στην υπόθεση ότι αυτή η αυτοάνοση ή αυτόλογη αντίδραση GVH έχει σαφή αντινεοπλασματική δράση. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η πρόκληση αυτόλογης αντίδρασης GVH μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη ανοσοθεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της υπολειπόμενης νόσου σε μερικές αιματολογικές κακοήθειες. Ακόμα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τον καθορισμό της καλύτερης δόσης της κυκλοσπορίνης για την πρόκληση της αυτόλογης αντίδρασης GVH και απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες για τον καθορισμό του κατά πόσο αυτή η αντίδραση συνοδεύεται από μεταβολές στη συχνότητα υποτροπής της κακοήθους νόσου και του διαστήματος επιβίωσης χωρίς

νόσο μετά αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Είναι γνωστό ότι περίπου το 50% των περιπτώσεων της νόσου οφείλεται σε ανοσολογικές διαταραχές. Όπως έχει αναφερθεί, η κυκλοσπορίνη εκτός της δράσης της στα T λεμφοκύτταρα με την αναστολή παραγωγής της IL-2, την πρόληψη της ενεργοποίησης των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων και τη δέσμευση έκφρασης των υποδοχέων της IL-2, αναστέλλει και την παραγωγή της IFN- γ , που βρίσκεται να είναι διαταραγμένη στην απλαστική αναιμία και είναι βέβαιος μυελοκατασταλτικός παράγοντας. Αν τα T λεμφοκύτταρα παίζουν ένα πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της απλαστικής αναιμίας, αυτές οι δράσεις της κυκλοσπορίνης στον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων και την παραγωγή λεμφοκινών αναμένεται ότι θα είναι αποτελεσματικές σε αρκετούς αρρώστους με μυελική ανεπάρκεια.

Η θεραπεία εκλογής, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας με χαρακτηρισες βαριάς νόσου, είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών από HLA απόλυτα συμβατά αδέρφια, με περίπου 70% μακρά επιβίωση, όμως τέτοιοι δότες βρίσκονται μόνο στο 25% περίπου των περιπτώσεων, ενώ ακόμα δεν μπορούν να μεταμοσχευτούν άτομα άνω των 50 ετών^{7,14}. Ετσι, έχουν εφαρμοστεί εναλλακτικές θεραπείες με βάση ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως κορτικοειδή σε διάφορες δόσεις, αντιλεμφοκυτταρικός και αντιθιμοκυτταρικός ορός και κυκλοσπορίνη σε άλλοτε άλλους συνδυασμούς και δοσολογία. Σε μια Ευρωπαϊκή μελέτη έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της αντιθιμοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG) και της κυκλοσπορίνης σαν πρώτη εφαρμοζόμενη θεραπεία στη βαριά απλαστική αναιμία. Η πιθανότητα επιβίωσης ήταν 55% σε ένα διάστημα παρακολούθησης 198 μηνών και δε βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στους 3 μήνες 16% των αρρώστων είχαν μερική ή πλήρη αποκατάσταση των πολυμορφοκυττάρων. Από την ομάδα που πήρε ATG 13/56 αρρώστους πέθαναν λόγω λοίμωξης, ενώ στην ομάδα που έπαιρνε κυκλοσπορίνη μόνο 2/60 αρρώστους¹⁹. Σε μια άλλη μελέτη, στην οποία μεγάλο ποσοστό αρρώστων είχε βαριά απλαστική αναιμία, φάνηκε ότι υπήρχαν καλύτερα αποτελέσματα στους αρρώστους που πήραν συνδυασμένη θεραπεία με ATG και κυκλοσπορίνη (απάντηση σε 58% των αρρώστων), σε σύγκριση με τους αρρώστους που πήραν θεραπεία μόνο με ATG (απάντηση στο 31% των αρρώστων). Ο μέσος χρόνος απάντησης ήταν 80 ημέρες για την ομάδα της ATG και 60 ημέρες για το συνδυασμό των φαρμάκων²⁰. Επίσης, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι δόσεις κυκλοσπορίνης 5 mg/kg έχουν ικανοποιητική δράση για την επίτευξη του ανοσολογικού ελέγχου, ενώ συγχρόνως μ' αυτήν τη δόση ελαχιστοποιούνται οι παρενέργειες. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η κυκλοσπορίνη μπορεί να βελτιώσει την αιμοποίηση σε αρρώστους με βαριά απλαστική αναιμία που είναι ανθεκτι-

κοί στην προηγούμενη χορήγηση ATG. Η χορηγούμενη δόση κυμαίνεται, στις διάφορες εργασίες, μεταξύ 6 και 25 mg/kg ημερησίως, με συνήθεις δόσεις 4-10 mg/kg ημερησίως για διάστημα 6 μηνών. Η προσθήκη κυκλοσπορίνης στη θεραπεία με ATG και κορτικοειδή βελτιώνει σαφώς τα ποσοστά μακράς επιβίωσης των αρρώστων που παρουσιάζουν βαριά ή πολύ βαριά νόσο, ενώ φαίνεται ότι η θεραπεία με την κυκλοσπορίνη συνοδεύεται συνήθως από λιγότερες λοιμώξεις και άλλες παρενέργειες σε σύγκριση με το συνδυασμό ATG και κορτικοειδών. Ένα άλλο πλεονέκτημα είναι η δυνατότητα χρησιμοποίησης της θεραπείας με κυκλοσπορίνη σε εξωνοσοκομειακή βάση, μειώνοντας έτσι τις ημέρες νοσηλείας. Βέβαια, τα αποτελέσματα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην απλαστική αναιμία υπολείπονται εκείνων της μεταμόσχευσης μυελού σε αρρώστους κάτω των 40 ετών. Έτσι, υπάρχει συμφωνία ότι η μεταμόσχευση μυελού από HLA-απόλυτα συμβατά αδέρφια είναι η θεραπεία εκλογής για αρρώστους κάτω των 20 ετών με πολύ βαριά νόσο, με πολύ καλύτερη μακρά επιβίωση ή και ίαση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της χορήγησης ανοσοκαταστολής. Για τους αρρώστους ηλικίας 20-45 ετών με πολύ βαριά νόσο φαίνεται ότι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία υστερεί της μεταμόσχευσης, ενώ όλοι οι άλλοι αρρώστοι βοηθούνται με τη χορήγηση συνδυασμού κυκλοσπορίνης, ATG και μεθυλπρεδνιζολόνης²¹. Τα αποτελέσματα θα βελτιωθούν πιθανότατα στο μέλλον με τη σύγχρονη χρήση αυξητικών παραγόντων (GM-CSF, G-CSF) ή IL-3.

ΕΡΥΘΡΟΒΛΑΣΤΟΠΕΝΙΑ (κληρονομική και επίκτητη)

Ο χειρισμός της αληθούς απλασίας της ερυθράς σειράς απασχολεί κλινικούς γιατρούς και ερευνητές, αφού η παθοφυσιολογία της νόσου είναι ετερογενής και αρκετές φορές δύσκολο να καθοριστεί. Έτσι, σαν θεραπευτική αντιμετώπισή της, ανάλογα με την αιτιολογία, συνιστώνται τουλάχιστον 5 θεραπευτικά σχήματα, που έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικά στους αρρώστους με χρόνια νόσο (στην κληρονομική υποπλαστική αναιμία καλύτερα αποτελέσματα με κορτικοειδή, ψηλές δόσεις ανοσοσφαιρινών στην ερυθροβλαστοπενία από λοίμωξη με παρβοϊό και διαταραγμένη απάντηση IgG αντισώματος, αντοχή στη θεραπεία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ATG ή με συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και κορτικοειδών, ενώ η κυκλοσπορίνη είναι η θεραπεία εκλογής της επίκτητης αληθούς απλασίας της ερυθράς σειράς). Τα τελευταία χρόνια αναφέρονται όλο και περισσότερες περιπτώσεις ιδιοπαθούς ερυθροβλαστοπενίας που αποκαταστάθηκαν με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, ενώ ήταν ανθεκτικές στη θεραπεία με κορτικοειδή και κυκλοφωσφαμίδη. Για τους παραπάνω λόγους, η χορήγηση κυκλοσπορίνης στη νόσο ήδη θεωρείται σαν πολύ καλή εναλλακτική θεραπεία²². In vitro μελέτες αυτόλογων προβαθμίδων της ερυθράς σειράς σε αρρώστους με παρουσία στον ορό ενός IgG αναστολέα της ερυθροποίησης (το αντιγόνο αυτού του ανα-

στολέα βρίσκεται στα BFU-E) έδειξαν μείωση του αυτοαντισώματος, που συνδεόταν με την απάντηση στη χορήγηση κυκλοσπορίνης. Η κυκλοσπορίνη, επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αντικατάσταση της ανοσοκαταστολής με αζαθειοπρίνη στις μεταμοσχεύσεις οργάνων, όταν η τελευταία προκαλεί απλασία της ερυθράς σειράς. Η κυκλοσπορίνη δε βοηθά μόνο στην αποκατάσταση της μυελικής λειτουργίας, αλλά διατηρεί και ένα ικανό επίπεδο ανοσοκαταστολής, που σταθεροποιεί τη νεφρική λειτουργία των αρρώστων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού²³. Η κυκλοσπορίνη επίσης, μπορεί να δοθεί και σαν θεραπεία εκλογής σε αρρώστους με ερυθροβλαστοπενία που συνοδεύει θύμωμα με ή χωρίς συνοδά σημεία μυασθένειας, είτε σε περίπτωση ανθεκτικής νόσου στα άλλα θεραπευτικά πρωτόκολλα, είτε σαν πρώτη θεραπεία της νόσου, με βελτίωση τόσο της ερυθροβλαστοπενίας όσο και της μυασθένειας. Επίσης, η κυκλοσπορίνη έχει χορηγηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με κορτικοειδή σε περιπτώσεις ερυθροβλαστοπενίας σε αρρώστους με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία²⁴. Έχει επίσης αναφερθεί και επιτυχής χορήγηση της κυκλοσπορίνης σε περιπτώσεις συνδρόμου Blackfan-Diamond, είτε σαν πρώτη θεραπεία, είτε σαν εναλλακτική θεραπεία σε ανθεκτικές μορφές²⁵.

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χρησιμοποίηση της κυκλοσπορίνης τα τελευταία χρόνια έχει αποδείξει ότι είναι ένα φάρμακο με ιδιαίτερη αξία, τόσο στις μεταμοσχεύσεις οργάνων, όσο και για την αντιμετώπιση νοσημάτων με υποκείμενες ανοσολογικές διαταραχές. Εντούτοις, ο ιδιαίτερος ρόλος της για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων του αιμοποιητικού συστήματος δεν έχει ακόμα δοκιμαστεί αρκετά και η αποτελεσματικότητά της έχει μόνο μελετηθεί μετά τη χορήγησή της σε περιπτώσεις αποτυχίας δύο ή τριών άλλων θεραπειών. Ενώ έχει κατεξοχήν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας, έχουν αναφερθεί μόνο λίγες περιπτώσεις ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας, αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας και αυτοάνοσης ουδετεροπενίας, που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς θεραπευτικά με χορήγηση κυκλοσπορίνης²⁶. Βέβαια, για τη μελλοντική χρήση της κυκλοσπορίνης στην αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων απαιτούνται μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες.

Η κυκλοσπορίνη σε δόση 4 mg/kg ημερησίως έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και σαν εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας ανθεκτικής στη χορήγηση κορτικοειδών, γ-σφαιρινών ή και πλασμαφαίρεσης²⁷. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι αναφέρονται στη βιβλιογραφία περιπτώσεις βαριάς αιμόλυσης από αντι-A και αντι-B αντισώματα ή και πρόκληση μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, για την εμφάνιση των οποίων ενοχοποιήθηκε η χορήγηση κυκλοσπορίνης σε αρρώστους μετά μεταμόσχευση νεφρού. Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο, επι ύπαρξης

αιμόλυσης, η ένδειξη της χορήγησης της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να γίνεται με πολύ σκεπτικισμό και μόνο όταν έχουν αποτύχει άλλες θεραπείες και πάντα υπό πολύ καλή παρακολούθηση.

Η αντιμετώπιση της ανθεκτικής ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας στη χορήγηση κορτικοειδών, γ-σφαιρινών, ανοσοκατασταλτικών ή και μετά σπληνεκτομή αποτελεί ένα δύσκολο θεραπευτικό πρόβλημα. Φαίνεται ότι η χρήση της κυκλοσπορίνης είναι μια νέα υποσχόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα για τους ενήλικες, αλλά για τη συστηματική χρησιμοποίησή της απαιτούνται ακόμα μεγάλες μελέτες και μακροχρόνιες παρατηρήσεις, κυρίως για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μακροχρόνιας χορήγησής της και ιδιαίτερα όταν το φάρμακο πρέπει να δοθεί σε νεαρά άτομα και σε παιδιά²⁶.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Το φαινόμενο της κυτταρικής αντοχής σε πολλά αντινεοπλασματικά φάρμακα (multiple drug resistance, MDR) συνδυάζεται συχνά με την έκφραση του γονιδίου MDR1 ή του προϊόντος του, δηλαδή της μεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης p170 (Pgp), η οποία δρα σαν σύστημα μεταφοράς εξαγοντας τα διάφορα φάρμακα από το κύτταρο. Μερικά φάρμακα συνδέονται στα κύτταρα με τη δραστική θέση της Pgp, αναστρέφοντας τη δράση της και χρησιμοποιούνται έτσι σαν φάρμακα που επαναφέρουν την ευαισθησία των κυττάρων στα κυτταροστατικά φάρμακα. Ένα τέτοιο φάρμακο, που έχει περισσότερο μελετηθεί, είναι η βεραπαμίλη, αλλά η κλινική της αξία είναι περιορισμένη λόγω της καρδιοτοξικότητάς της. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η κυκλοσπορίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σαν τροποποιητής της MDR (επαναφέρει την ευαισθησία των ανθεκτικών μυελωματικών κυττάρων στα κυτταροστατικά, παρεμποδίζοντας τη λειτουργία και μειώνοντας την υπερέκφραση της γλυκοπρωτεΐνης p170) σε αρκετούς αρρώστους με ανθεκτικό στα κυτταροστατικά μυέλωμα. Έτσι, στο μυέλωμα η κλινική ανάπτυξη αντοχής στη χορήγηση ντοξορουμπικίνης και βινκριστίνης (σχήματος VAD) μπορεί να υπερνικηθεί με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, που βοηθά τα κυτταροστατικά φάρμακα να δρουν και σε ανθεκτικά μυελωματικά κύτταρα. Για τη δράση της αυτή η κυκλοσπορίνη μπορεί να δοθεί σε δραστικές δόσεις χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών²⁷. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων πρέπει, τόσο η κυκλοσπορίνη όσο και τα νέα μη ανοσοκατασταλτικά ανάλογά της, να δοκιμαστούν σε μεγάλες σειρές αρρώστων. Είναι επίσης πιθανόν, εκτός από την παραπάνω δράση, η κυκλοσπορίνη να τροποποιεί την κυτταροτοξικότητα των κυτταροστατικών φαρμάκων και μέσω κάποιου άλλου μηχανισμού. Εκτός από τη δράση της στα κύτταρα μυελώματος, η κυκλοσπορίνη τροποποιεί επίσης την ανθεκτικότητα στη χορήγηση διαφόρων κυτταροστατικών (νταουνορουμπικίνη, μιτοξανδρόνη κ.α.) σε CFU-L οξείας μυελογενούς λευχαιμίας²⁸, σε νοσήματα του λεμφικού συστήματος (T λέμφωμα, χρο-

για λεμφική λευχαιμία, αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια κλπ) ή και σε άλλα κακοήθη νοσήματα^{29,30}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. THOMPSON AW: Ed. Cyclosporin. Mode of action and clinical applications. London, Kluwer Academic, 1989.
2. THOMSON AW, NEILD GH: Cyclosporin: use outside transplantation. *Br Med J* 1991, 302:4-5.
3. GRANELLI-PIPERNO A: Lymphokine gene expression in vivo is inhibited by cyclosporine A. *J Exp Med* 1990, 171:533-544.
4. GRABTREE GR: Contingent genetic regulatory events in T lymphocyte activation. *Science* 1989, 243:355-360.
5. GALLAGHER RB, CAMBIER JC: Signal transmission pathways and lymphocyte function. *Immunology Today* 1990, 11:187-189.
6. KAHAN BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989, 321:1725-1738.
7. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ: Η χρήση της κυκλοσπορίνης-A στη μεταμόσχευση μυελού των οστών. *Ιατρική* 1989, 55:373-378.
8. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, LOKIEC F: Use of cyclosporine for prevention of graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1988, 20:461-469.
9. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ: Οξεία αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί - Κλινικές εκδηλώσεις. *Ιατρική* 1988, 53:526-534.
10. VOGELSANG GB, HESS AD, SANTOS GW: Acute graft versus host disease clinical characteristics in the cyclosporine era. *Medicine* 1988, 67:163-174.
11. MAYS WS, SENSENBRENNER LL, BURNS WN, AMBINDER R, CARROLL MP, GRIFFIN CA, et al: BMT for severe aplastic anemia using cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1993, 11:459-464.
12. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, De CASTRO H, LEHN P, KEABLE H, et al: Long-term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. *Transplant Proc* 1987, 19:2643.
13. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, TRAINAU R, VILMER E, LEHN P, et al: Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Report of 97 consecutive cases. *Bone Marrow Transplant* 1987, 2 (Suppl II):101.
14. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ: Μεταμόσχευση μυελού των οστών στην απλαστική αναίμια. Εκδόσεις Νηρέυς, Αθήνα 1989.
15. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ, ΒΑΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ: Κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. *Ιατρική* 1989, 55:243-248.
16. STORB R, DEEG JH, WHITEHEAD J, APPELBAUM F, BEATTY F, BENSINGER W, et al: Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for

- prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986, 314:729-735.
17. ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ: Παθοφυσιολογία της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά Ξενοστή. Μαθήματα Προχωρημένης Ανοσολογίας. Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας. Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα 1990, σελ. 61-72.
 18. YEAGER AM, VOGELSANG GB, JONES RJ, FERMER ER, ALTOMONTE V, HESS AD, SANTOS GW: Induction of cutaneous graft-versus-host disease by administration of cyclosporine to patients undergoing autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 1992, 79:3031-3035.
 19. LEONARD EM, RAEFSKY E, GRIFFITH P, KIMBALL J, NIENHUIS AW, YOUNG NS: Cyclosporine therapy of aplastic anaemia, congenital and acquired red cell aplasia. *Br J Haematol* 1989, 72:278-284.
 20. GLUCKMAN E, ESPEROU-BOURDEAU J, BARUCHEL A, BOOGAERTS M, BRIERE J, LEVERGER G, et al: Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992, 79:2540-2546.
 21. FRICKHOFEN N, KALTWASSER JP, SCHREZENMEIER H, RAGHAVACHAR A, VOGT HG, HERRMANN F, et al: Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991, 324:1297-1304.
 22. MEANS RT, DESSYPRIS EM, KRANTZ SB: Treatment of refractory pure red cell aplasia with cyclosporin A: disappearance of IgG inhibitor associated with clinical response. *Br J Haematol* 1991, 78:114-119.
 23. VOGT B, FIVUSH BA: Cyclosporin in the treatment of azathioprine-induced red cell aplasia following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1992, 6:278-279.
 24. CHIKKAPPA G, PASQUALE D, ZARRUBI MH, WEILER RJ, DIVAKARA M, TSAN MF: Cyclosporin and prednisone therapy for pure red cell aplasia in patients with chronic lymphatic leukemia. *Am J Hematol* 1992, 41:5-12.
 25. SPLAIN J, BERMAN BW: Cyclosporin A treatment for Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hematol* 1992, 39:208-211.
 26. COLLINS PW, NEWLAND AC: Treatment modalities of autoimmune blood disorders. *Semin Hematol* 1992, 29:64-74.
 27. HERSHKO C, SENNENBLICK M, ASHKENAZI J: Control of steroid-resistant autoimmune hemolytic anemia by cyclosporine. *Br J Haematol* 1990, 76:436-437.
 28. SONNEVELD P, DURIE BGM, LOKHORST HM, MARIE JP, SOLBU G, SUCIU S, et al: Modulation of multi drug-resistant multiple myeloma by cyclosporin. The Leukemia Group of EORTC and the HOVON. *Lancet* 1992, 340:255-259.
 29. COOPER DL, BRAVERMAN IM, SARRIS AH, DURIVAGE HJ, SAIDMAN BH, DAVIS CA, HAIT WN: Cyclosporine treatment of refractory T-cell lymphomas. *Cancer* 1993, 71:2335-2341.
 30. MURAYAMA T, IMOTO S, TAKAHASHI T, ITO M, MATOZAKI S, NAKAGAWA T: Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with cyclosporin A. *Cancer* 1992, 69:2567-2570.