

## بررسی پیامد دراز مدت افزودن دوز پایین داکلیزوماب به پروتکل استاندارد در کاهش رد

### پیوند در بیماران گیرنده پیوند کلیه

جلال آزمندیان<sup>۱</sup>، نجمه رحیمی<sup>۲\*</sup>، سیده مجتبی سهروردی<sup>۳</sup>، عباس اطمینان<sup>۴</sup>، فرامرز فاضلی<sup>۵</sup>، سارا عزیزی شول<sup>۶</sup>، زهرا شفیعی<sup>۷</sup>

#### خلاصه

مقدمه: داکلیزوماب (Daclizumab) یک آنتی‌بادی منو کلونال علیه انترلوکین ۲ است. مطالعات متعددی اثربخشی این دارو را در پیوند کلیه هم با دوز معمول توصیه شده و هم دوز محدود نشان داده‌اند. تحقیق حاضر، گزارش سه و پنج ساله یک مطالعه آینده‌نگر است که ایمنی و کارایی دوز محدود داکلیزوماب را در مقایسه با عدم مصرف آن در رژیم القای سرکوب ایمنی در بیماران گیرنده پیوند کلیه بررسی نموده است.

روش: این مطالعه روی ۱۴۰ نفر از بیمارانی که در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ جهت انجام پیوند کلیه از دهنده زنده در بخش پیوند کلیه بیمارستان افضل‌پور کرمان بستری شدند، انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۷۰ نفری مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه شاهد، داروهای سیکلوسپورین، مایکوفنولات موفتیل و پردنیزولون دریافت کردند. گروه مورد علاوه بر این داروها، دوز پایین داکلیزوماب (۱ mg/kg) در روز صفر و ۱۴ بعد از عمل را نیز دریافت کردند. این بیماران طی ۵ سال از نظر عملکرد کلیه پیوندی و نیز عوارض درمان پیگیری شدند.

یافته‌ها: پس از سه سال، ۵۸ بیمار در گروه مورد و ۶۱ بیمار در گروه شاهد در مطالعه باقی ماندند. میزان عملکرد کلیه پیوندی که بر اساس GFR (Glomerular filtration rate) سنجیده شد، پس از سه و پنج سال بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. میزان ابتلا به سپسیس بین دو گروه برابر بود. اگرچه ابتلا به زونا در ۶ ماه اول پس از پیوند در گروه مورد به طور معنی‌داری بالا بود (P = ۰/۰۴).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، دوز پایین داکلیزوماب اثری بر بقای طولانی مدت کلیه پیوندی و بیمار نداشت. در بیماران دریافت‌کننده دوز پایین داکلیزوماب در این مطالعه، شانس سپسیس افزایش نیافت؛ اما این دارو، سبب افزایش عفونت پوستی هرپس زوستر شد.

واژه‌های کلیدی: داکلیزوماب، پیوند کلیه، بقای پیوند، سپسیس

۱- دانشیار، گروه نفرولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- دستیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- استادیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۴- استادیار، گروه نفرولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۵- استادیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان ۶- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۷- متخصص بیماری‌های داخلی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نویسنده مسؤل، آدرس پست الکترونیک: rahimi\_najme96@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۱۵ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۲/۲/۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۲/۱۸

## مقدمه

پیوند کلیه، درمان انتخابی بیماری مرحله پایانی کلیه (End stage renal disease) است. اساس موفقیت پیوند عضو، پس از عمل جراحی موفق، درمان مناسب سرکوبگر ایمنی پس از پیوند است. گسترش داروهای جدید سرکوبگر ایمنی، باعث پیشرفت قابل توجهی در عرصه پیوند اعضا شده است. امروزه استفاده از داروهای بیولوژیک به خاطر تأثیر بیشتر و عوارض کمتر، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. از جمله داروهای مورد توجه در درمان پیوند کلیه، داکلیزوماب (Daclizumab) می باشد که یک آنتی بادی منوکلونال علیه اینترلوکین II است (۵-۱). در مطالعات اولیه روی این دارو مشاهده شد که ۵ دوز mg/kg ۱ هر ۱۴ روز، غلظت کافی برای مهار تکثیر ۹۰ درصد لنفوسیت های وابسته به آنتی ژن طی بیشتر از ۱۲ هفته ایجاد می کند و این دوز به عنوان دوز مؤثر دارو معرفی شد (۶).

مطالعات انجام شده اغلب حاکی از اثربخشی دوز رایج ارایه شده داکلیزوماب روی کاهش رد حاد پیوند در ماه های اول پس از پیوند بود (۳-۱). با توجه به هزینه بالای درمان با این دارو و عدم دسترسی آسان بیماران به آن، مطالعات متعددی ایمنی و اثربخشی دوز محدود داکلیزوماب (دو دوز دارو به جای پنج دوز) را بررسی و اثربخشی آن را در کاهش حملات حاد رد پیوند همانند دوز معمول، تأیید نموده اند (۹-۷). گزارش های بلند مدتی که در باب قابلیت دارو در افزایش بقای بیمار و پیوند در دراز مدت با دوزهای رایج و محدود داکلیزوماب ارایه شده اند، نتایج متناقضی دارند. با این که برخی پژوهش ها داکلیزوماب را در بهبود بقای بیمار و پیوند مؤثر دانسته اند (۱۰)، اما اغلب گزارش ها حکایت از عدم کارایی داکلیزوماب در دراز مدت دارند (۱۱-۱۵). این تفاوت ها می تواند به دلیل اختلاف در حجم نمونه ها، رژیم های دارویی متفاوت استفاده شده در سرکوب ایمنی، دوز داکلیزوماب استفاده شده در رژیم القایی سرکوب ایمنی، استفاده از دهنده زنده یا جسد و نیز تفاوت های نژادی باشد. اکثر مطالعات روی تأثیر دوز محدود داکلیزوماب در خارج از ایران و روی دهنده غیر

زنده انجام شده اند (۱۷، ۱۶) و در تحقیقات انجام شده در ایران، که اغلب روی دهنده زنده انجام شده است، بیشتر تمرکز روی دوز کامل دارو بوده است (۲۱-۱۸).

همچنین در مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، رژیم های سرکوبگر ایمنی متفاوتی به کار رفته است مثلاً در برخی پژوهش ها کارایی داکلی زوماب در رژیم های فاقد مهار کننده کلسی نورین بررسی شده است (۹) و یا برخی رژیم ها، از سیرولیموس به جای مهار کننده کلسی نورین استفاده کرده اند (۱۰). از این رو، مطالعه حاضر روی بیماران ایرانی دریافت کننده پیوند کلیه از دهنده زنده انجام شد تا به بررسی اثربخشی اضافه شدن دوز محدود داکلیزوماب به پروتکل استاندارد سه دارویی پردنیزولون، سیکلوسپورین و مایکوفنولات موفتیل، بر بقای بیمار و پیوند در دراز مدت بپردازد. هدف دوم مطالعه، بررسی عوارض جانبی ناخواسته دارو بود. نتایج مطالعات مختلف در این باب نیز متناقض بوده است. به عنوان مثال، برخی پژوهش ها داکلیزوماب را در افزایش بروز سپسیس بی تأثیر دانسته اند (۲۲، ۱۰)، اما مطالعاتی هم داکلیزوماب را عامل افزایش شانس سپسیس و کاهش بقا به دنبال این عارضه معرفی کرده اند (۲۱). همچنین گزارش هایی مبنی بر افزایش خطر بدخیمی به دنبال استفاده از این دارو ارایه شده است (۲۳). مطالعات آینده نگر با نگاه ارزیابی کارایی دراز مدت دارو، رضایت بیمار و درمانگر و نیز عوارض دارو از جمله بدخیمی و عفونت ها، که ممکن است در مطالعات کوچک و در دوره زمانی کوتاه مجال بررسی آن ها نباشد، از جایگاه خاصی برخوردار هستند.

این کار آزمایی از اولین مطالعاتی بود که با دوره زمانی پنج ساله با دوز محدود داکلیزوماب روی پیوند کلیه با دهنده زنده در ایران انجام شد تا به این پرسش بپردازد که آیا داکلیزوماب در دراز مدت می تواند اثرات مفیدی روی بقای بیمار و پیوند داشته باشد و این اثرات احتمالی، در برابر پذیرش خطر عوارض درمان قابل قبول است؟ همچنین با بررسی و شناخت عوارض، آیا می توان راهکاری برای مقابله اندیشید؟ هدف مطالعه حاضر، بررسی آینده نگر ایمنی

فواصل طولانی تری چک می‌شد. در هر ویزیت، کلیه آزمایشات بیماران، نتایج معاینات بالینی، حوادث طبی در فواصل مراجعات از جمله عفونت، حوادث قلبی-عروقی و سایر مشکلات بالینی که منجر به بستری بیمار شده بود، ثبت می‌شد. برای آنالیز نتایج از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. از فراوانی نسبی و مطلق برای آمار توصیفی و برای مقایسه فراوانی بین دو گروه از آزمون Chi-square و آزمون Mann-Whitney جهت مقایسه دو متغیر کمی استفاده شد. سطح معنی‌داری  $\alpha < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

پس از ۳ سال، ۵۸ نفر (۲۹ زن و ۲۹ مرد) از گروه مورد و ۶۱ نفر از گروه شاهد (۲۴ زن و ۳۷ مرد) در مطالعه باقی ماندند. این رقم، پس از ۵ سال به ۴۹ نفر برای گروه مورد و ۵۴ نفر برای گروه شاهد کاهش یافت. علت از دست دادن نمونه‌ها مرگ و میر و به ویژه مهاجرت بود. در جدول ۱، مقایسه علل نارسایی کلیه بین بیماران آمده است. همان‌طور که نمایش داده شده است، تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد وجود ندارد. در جدول ۲، به مقایسه شاخص‌ها بین بیماران دو گروه پرداخته شد که به جز در مورد وزن بیماران، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشهود نبود. در این مطالعه، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) یا از طریق فرمول Cockcroft-Gault و نیز فرمول MDRD (Modification of diet in renal disease) محاسبه شد (۲۴). میزان GFR پس از گذشت سه سال از پیوند که از طریق دو فرمول پیش گفته محاسبه شده است، در دو گروه مقایسه شد و بین دو گروه، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳). در جدول ۴، GFR پس از گذشت پنج سال از پیوند، در دو گروه مقایسه شده است. این مقادیر، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

۶ نفر از افراد گروه مورد، طی پنج سال سپری شده از شروع مطالعه فوت شدند که علت فوت دو نفر از این افراد

و کارآیی رژیم‌های حاوی داکلیزوماب با دوز محدود در القای سرکوب ایمنی در مقایسه با رژیم‌های فاقد آن طی سه و پنج سال پس از پیوند است.

### روش بررسی

در این مطالعه ۱۴۰ نفر از بیماران که در سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ جهت انجام پیوند کلیه از دهنده زنده در بخش پیوند کلیه بیمارستان افضل‌پور کرمان بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. همه بیماران تحت درمان با رژیم سرکوبگر ایمنی استاندارد سه دارویی، شامل سیکلوسپورین (۵-۸ mg/kg) و سپس تعدیل دوز بر اساس سطح سرمی دارو، پردنیزولون (پالس متیل پردنیزولون ۵۰۰ mg/day در سه روز اول پس از پیوند و در ادامه با ۱ mg/kg پردنیزولون خوراکی شروع و سپس کاهش تدریجی دوز طی زمان) و مایکو فنولات موفتیل (۲ gr/day) بودند. ۷۰ نفر از بیماران پس از کسب رضایت آگاهانه در گروه مداخله وارد شدند و علاوه بر رژیم پیش گفته، تحت رژیم القایی با داکلیزوماب (۱ mg/kg) در روزهای صفر و ۱۴ (بعد از عمل) قرار گرفتند. ۷۰ نفر دیگر بیماران در گروه شاهد قرار گرفتند که تنها رژیم استاندارد سه دارویی را دریافت می‌کردند. پیوند دوم و حساسیت به تزریق دارو که منجر به عدم تزریق دوز دوم دارو می‌شد، معیارهای خروج از مطالعه بودند. همچنین در پیگیری، بیمارانی که به دنبال مهاجرت قبل از هر یک از اهداف زمانی مطالعه (سه و یا پنج سال) از دسترس پژوهشگر جهت ادامه پیگیری خارج می‌شدند، از ادامه مطالعه حذف می‌شدند. این مطالعه با کد ۸۸/۱۶۶ کا در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان و با شماره IRCT138802021836N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت شده است. بعد از پیوند، این بیماران به طور منظم از نظر میزان عملکرد کلیه پیوندی، بقای بیمار و عوارض عفونی و بدخیمی پیگیری شدند. بیماران در فواصل معین ویزیت می‌شدند. آزمایشات مربوط به عملکرد کلیه به طور هفتگی در طی ماه اول و سپس در

جدول ۱. توزیع فراوانی علت پیوند در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P*	گروه		علت پیوند
	گروه شاهد	گروه مورد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۲۴۲	۲۹ (۴۷/۵)	۲۶ (۴۴/۸)	نامشخص
	۱۳ (۲۱/۳)	۱۰ (۱۷/۲)	دیابت
	۷ (۱۱/۵)	۴ (۶/۹)	فشار خون
	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۷)	مادرزادی
	۳ (۴/۹)	۳ (۵/۲)	سنگ کلیه
	۳ (۴/۹)	۶ (۱۰/۳)	عفونت ادراری
	۳ (۴/۹)	۶ (۱۰/۳)	کلیه پلی کیستیک
	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۷)	گلو مرونفریت
	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۷)	لوپوس
	۶۱ (۱۰۰)	۵۸ (۱۰۰)	جمع

داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) مشخص شده‌اند.

\*: بر اساس آزمون Chi-square

ابتلا به سپسیس بود که یک مورد ۸ ماه بعد از پیوند با آبسه ریه تظاهر کرد و در مورد دوم، ۳ سال بعد از پیوند، بیمار دچار CMV (Cytomegalovirus) مقاوم به درمان شد که در نهایت منجر به مرگ بیمار شد. علت مرگ دو نفر حوادث قلبی-عروقی، یک نفر تروما و آخرین مورد نارسایی کلیه پیوندی و عوارض اورمی ۴ سال پس از پیوند بود. در گروه کنترل، دو مورد مرگ به علت نارسایی کلیه، یک مورد سپسیس و یک مورد حوادث قلبی-عروقی وجود داشت. تفاوت بین دو گروه از لحاظ میزان مرگ و میر و علل آن معنی دار نبود ( $P > 0/05$ ). میزان ابتلا به زونا در گروه مورد قابل توجه بود و ۸ نفر از این افراد (۱۳/۸ درصد) مبتلا به هرپس زوستر شده بودند که اغلب این موارد در ۶ ماهه اول پس از پیوند بود. در افراد گروه شاهد تنها ۲ نفر (۳/۳ درصد) مبتلا به زونا شده بودند و اختلاف در این موضوع، معنی دار بود ( $P = 0/04$ ). در مورد شانس ابتلا به سپسیس، موارد سپسیس در گروه مورد ۸ نفر (۱۳/۱ درصد) بود. در مقایسه، در گروه شاهد ۹ نفر (۱۵/۵ درصد) مبتلا به سپسیس شده بودند ( $P > 0/05$ ).

جدول ۲. مقایسه شاخص‌های مورد نظر در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P*	گروه		شاخص
	گروه شاهد	گروه مورد	
۰/۰۸	۴۰/۸۲ ± ۱۲/۷۹	۳۶/۶ ± ۱۳/۸۲	سن
۰/۰۲	۷۰/۳۶ ± ۱۰/۰۲	۶۴/۵ ± ۱۵/۴۶	وزن
۰/۴۶	۱/۴۴ ± ۰/۸۳	۱/۲۳ ± ۰/۳۱	کراتینین سال ۳
۰/۱	۱/۶ ± ۱/۱۱	۱/۷۵ ± ۱/۶۳	کراتینین سال ۵
۰/۳۳	۵۸/۶۷ ± ۲۲/۹۹	۶۲/۴۱ ± ۱۷/۸۵	GFR سال ۳ (M)
۰/۹۳	۵۶/۸۸ ± ۲۱/۷۵	۵۷/۰۴ ± ۲۲/۶۶	GFR سال ۵ (M)
۰/۷۹	۷۷/۹۷ ± ۳۲/۲۱	۷۸/۶۵ ± ۲۷/۹۵	GFR سال ۳ (C)
۰/۵۶	۷۵/۷۳ ± ۲۷/۵۵	۷۳/۵ ± ۳۱/۶۳	GFR سال ۵ (C)

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار مشخص شده‌اند.

\*: بر اساس آزمون Mann-Whitney

Glomerular filtration rate: GFR

(M): میزان GFR محاسبه شده با فرمول MDRD

(C): میزان GFR محاسبه شده با فرمول Cockcroft-Gault

جدول ۳. مقایسه میزان فیلتراسیون گلوMERولی (GFR) بعد از سه سال در ۲ گروه

مقدار P*	MDRD (۱)		مقدار P*	Cockraf-Gault (۲)		GFR
	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)		گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)	
	۰ (۰)	۰ (۰)		۰ (۰)	۰ (۰)	۱۵ >
	۵ (۸/۲)	۰ (۰)		۲ (۳/۳)	۱ (۱/۷)	۱۵-۳۰
۰/۱۴۴	۳۱ (۵۰/۸)	۳۰ (۵۱/۷)	۰/۳۴۹	۱۵ (۲۴/۶)	۱۷ (۲۹/۳)	۳۰-۶۰
	۱۹ (۳۱/۱)	۲۳ (۳۹/۷)		۳۶ (۵۹/۰)	۳۳ (۵۶/۹)	۶۰-۹۰
	۶ (۹/۸)	۵ (۸/۶)		۸ (۱۳/۱)	۷ (۱۲/۱)	> ۹۰
	۶۱ (۱۰۰)	۵۸ (۱۰۰)		۶۱ (۱۰۰)	۵۸ (۱۰۰)	جمع

داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) مشخص شده‌اند.

\*: بر اساس آزمون Chi-square

Glomerular filtration rate :GFR

(۱): GFR محاسبه شده با فرمول MDRD

(۲): GFR محاسبه شده با فرمول Cockcroft-Gaul

جدول ۴. مقایسه میزان فیلتراسیون گلوMERولی (GFR) بعد از پنج سال در ۲ گروه

مقدار P*	MDRD (۱)		مقدار P*	Cockraf-Gault (۲)		GFR
	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)		گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)	
	۳ (۵/۶)	۲ (۴/۱)		۳ (۵/۶)	۱ (۲/۰)	۱۵ >
	۳ (۵/۶)	۷ (۱۴/۳)		۱ (۱/۹)	۵ (۱۰/۲)	۱۵-۳۰
۰/۵۶۹	۲۳ (۴۲/۶)	۱۶ (۳۲/۷)	۰/۲۵۴	۱۴ (۲۵/۹)	۱۴ (۲۸/۶)	۳۰-۶۰
	۲۰ (۳۷/۰)	۲۰ (۴۰/۸)		۲۹ (۵۳/۷)	۲۰ (۴۰/۸)	۶۰-۹۰
	۵ (۹/۳)	۴ (۸/۲)		۷ (۱۳/۰)	۹ (۱۸/۴)	> ۹۰
	۵۴ (۱۰۰)	۴۹ (۱۰۰)		۵۴ (۱۰۰)	۴۹ (۱۰۰)	جمع

داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) مشخص شده‌اند.

\*: بر اساس آزمون Chi-square

Glomerular filtration rate :GFR

(۱): GFR محاسبه شده با فرمول MDRD

(۲): GFR محاسبه شده با فرمول Cockcroft-Gaul

## بحث

مطالعه حاضر در مورد تأثیر دوز محدود داکلیزوماب روی بقای طولانی مدت بیماران پیوند کلیه، هیچ گونه مزیتی در استفاده از داکلیزوماب، به منظور القای سرکوب ایمنی، بر بقای طولانی مدت کلیه پیوندی و بیماران، در مقایسه با عدم استفاده از آن، در پیگیری سه ساله و پنج ساله نشان نداد؛ به طوری که میزان عملکرد کلیه پیوندی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

از سویی موارد مرگ و میر در هر دو گروه با نسبت مشابهی دیده شد. Stratta و همکاران در اقدام مشابهی اثر کوتاه مدت و دراز مدت دوز محدود و معمول داکلیزوماب را با عدم استفاده از آن در زمینه یک رژیم استاندارد سه دارویی (تاکرولیموس، پردنیزولون و مایکوفنولات موفتیل) روی ۱۶۴ بیمار پیوند همزمان کلیه-پانکراس مقایسه کردند. طی سه ماه اول پس پیوند، میزان حملات حاد رد پیوند به طور معنی داری در گروه داکلیزوماب چه در دوز محدود و چه در دوز معمول پایین تر بود و این نتیجه اعلام شد که دوز محدود همان کارایی دوز معمول را در کاهش رد حاد پیوند و حفاظت از پیوند دارد (۱۱). این پژوهشگران پس از گذشت سه سال گزارش بقای طولانی مدت بیماران را ارائه کردند. در این گزارش، میزان حملات حاد رد پیوند بین سه گروه، تفاوت معنی داری نداشت؛ اما فاصله اولین رد پیوند نسبت به زمان پیوند در گروه داکلیزوماب، هم در دوز محدود و هم معمول، طولانی تر بود. اما در مجموع، بقای پیوند و بیمار در سه گروه، مشابه بود و عوارض عفونی و بستری‌های بیمارستانی بین دو گروه تفاوتی نداشت. در پایان، پژوهشگران استفاده از داکلیزوماب را روی بقای دراز مدت بیمار و پیوند بی تأثیر دانستند (۱۲).

Bumgardner و همکاران بر روی اثر دراز مدت دوز معمول داکلیزوماب مطالعه کرده‌اند. ایشان بیماران دو مطالعه بزرگ چند مرکزی مورد-شاهدی در مورد تأثیر دوز معمول داکلیزوماب را به مدت سه سال پیگیری کردند. در این مطالعه، بیماران از نظر بقا، بروز بدخیمی و عفونت،

عملکرد کلیه پیوندی بر اساس میزان فیلتراسیون گلوامروولی و نیز حملات حاد رد پیوند، که نیاز به دریافت گلوبولین ضد تیموسی داشتند، پیگیری شدند. در پایان ۱۲ ماه، میزان حملات حاد رد پیوند به طور معنی داری در گروه مورد پایین تر بود، اما در بقای سه ساله تفاوت معنی داری دیده نشد (۱۳).

همچنین Schulz و همکاران بر روی ۲۵ بیمار گیرنده پیوند همزمان کلیه-پانکراس که دوز معمول داکلیزوماب را دریافت کرده بودند، پژوهشی انجام دادند. آن‌ها پس از سه سال، تأثیر مفید داکلیزوماب را روی بقای بیماران گزارش نکردند (۱۴). Sheashaa و همکاران نیز در یک گزارش پنج ساله، با وجود ادعان به اثر مفید داکلیزوماب روی کاهش حملات رد پیوند، اثر آن را روی بقای پنج ساله رد کردند (۱۵).

در مقابل، مطالعاتی از تأثیر داکلیزوماب روی بقای دراز مدت بیماران حمایت کرده‌اند. از این دست می‌توان به مطالعات بزرگ چند مرکزی از جمله مطالعه Morris و همکاران اشاره کرد. در این مطالعه که روی ۸۲۰۳ بیمار در گروه مورد و ۲۵۳۶۸ بیمار در گروه شاهد انجام شد، بیماران از نظر بقای بیمار، پیوند و نیز حوادث عفونی و بدخیمی ناشی از درمان، پیگیری و مقایسه شدند. در نتایج به دست آمده، پس از گذشت یک سال و سه سال، میزان مرگ و میر به علت حوادث عفونی یا بدخیمی بین دو گروه تفاوتی نداشت. از طرفی، میزان حملات حاد رد پیوند، به طور معنی داری در گروه داکلیزوماب پایین تر بود. همچنین میزان بقای بیمار و پیوند، پس از سه سال در گروه مورد به طور قابل توجهی بهتر بود (۱۰). شاید علت نتیجه مطلوب مطالعه Morris و همکاران، استفاده از دوز معمول و کامل دارو باشد (۱۰). از سویی، می‌توان علت نتیجه متفاوت این پژوهش را در تعداد زیاد نمونه‌ها دانست. در هر حال، با توجه به نوظهور بودن دارو، باید به گزارش‌های دراز مدت با زمان بررسی هفت تا ده ساله پرداخت و چگونگی تأثیر دوزهای متفاوت دارو را در دوره طولانی تر زمان بر بقای پیوند و بیمار بررسی نمود.

در این مطالعه، میزان بروز بدخیمی در گروه مورد افزایش نداشت، اگر چه برای بیان این فرضیه نیاز به گذشت زمان بیشتری است.

از محدودیت‌های این مطالعه، از دست دادن تعدادی از نمونه‌ها در طی زمان به دنبال مهاجرت و در نتیجه، پیگیری در سایر کلینیک‌های پیوند بود که از دسترس پژوهشگر خارج بودند. اما با توجه به این که مطالعه حاضر از محدود مطالعاتی است که در دوره زمانی طولانی پنج ساله پیگیری شده است، این محدودیت غیر قابل اجتناب بوده است. از سویی این معضل، ضرورت وجود یک سامانه کشوری جهت پایش بیماران پیوند کلیه را ایجاب می‌نماید تا با در دسترس بودن اطلاعات مربوط به همه بیماران، بتوان مطالعات گسترده‌تری را انجام داد و اطلاعات مفیدی از فواید و عوارض داروهای نوظهور با پیامد ناشناخته به دست آورد که نویدبخش آینده بهتر برای بیماران این حیطه خواهد بود. در مجموع، طبق مشاهدات این مطالعه، استفاده از دوز محدود داکلیزوماب همراه با رژیم القای سرکوب ایمنی سه دارویی، تأثیری در بقای پیوند و بیمار در پیگیری طولانی مدت در مقایسه با عدم استفاده از آن، نداشته است. از طرف دیگر، شانس عفونت‌های جدی و بدخیمی در استفاده از این دارو افزایش نیافت.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از زحمات جناب آقای دکتر حمید معرفتی که نویسندگان مقاله را در طی مراحل مختلف انجام تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

از عوارض منتسب به داکلیزوماب به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی، افزایش شانس عفونت و بدخیمی است (۲۳). در این مطالعه، میزان بروز واریسلا زوستر به طور چشمگیری در گروه مورد، نسبت به گروه شاهد، بالاتر بود ( $P = 0/04$ ) که اغلب این موارد در شش ماهه اول پس از پیوند رخ داده بودند. اما میزان بروز سپسیس در دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). با این که برخی مطالعات، داکلیزوماب را در افزایش بروز سپسیس یا عفونت‌های ویروسی مثل CMV بی‌تأثیر دانسته‌اند (۲۲، ۱۰)، اما در مطالعاتی مثل مطالعه Hershberger و همکاران که بر روی اثر داکلیزوماب روی پیوند قلب انجام شده بود، سپسیس به عنوان یکی از عوارض مهم دارو و نیز عامل کاهش بقا در تعدادی از بیماران معرفی شد؛ به نحوی که اثر دارو بر بقای پیوند در مقایسه با تأثیر آن بر کاهش بقای بیمار به دنبال افزایش شانس عفونت، قابل چشم پوشی بود (۲۱). در هر حال، نتیجه به دست آمده در این پژوهش مبنی بر اثر دارو بر افزایش شانس ابتلا به هرپس زوستر، قابل تأمل است و توجه به این مسأله در مطالعات بعدی می‌تواند در تأیید این نظریه کمک کننده باشد. اثبات این فرضیه می‌تواند درمانگر را در مترصد بودن به این قضیه هوشیار کند و یا حتی استفاده از درمان‌های پیشگیری اولیه از جمله ایمن‌سازی قبل از پیوند تحت عنوان گروه در معرض خطر یا استفاده از داروهای آنتی‌ویروس با دوز پروفیلاکسی در ماه‌های اول پس از پیوند را در پروتکل‌های درمانی پیوند کلیه جای دهد.

## References

- Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 1999; 67(1): 110-5.
- Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999; 67(2): 276-84.
- Kandus A, Grego K, Bren AF. Prevention of early acute rejection with daclizumab and triple immunosuppression in cadaveric renal allograft recipients. *Ther Apher Dial* 2005; 9(3): 262-4.
- Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 72-133.
- Brown PS, Jr., Parenteau GL, Dirbas FM, Garsia RJ, Goldman CK, Bukowski MA, et al. Anti-Tac-H, a humanized antibody to the interleukin 2 receptor, prolongs primate cardiac allograft survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(7): 2663-7.
- Vincenti F, Lantz M, Birnbaum J, Garovoy M, Mould D, Hakimi J, et al. A phase I trial of humanized anti-interleukin 2 receptor antibody in renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63(1): 33-8.
- Ji SM, Li LS, Cheng Z, Cheng DR, Sun QQ, Chen JS, et al. A single-dose daclizumab induction protocol in renal allograft recipients: a Chinese single center experience. *Transplant Proc* 2007; 39(5): 1396-401.
- Lin M, Ming A, Zhao M. Two-dose basiliximab compared with two-dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study. *Clin Transplant* 2006; 20(3): 325-9.
- Ekberg H, Persson NH, Kallen R, Gul-Baykurt N. Two doses of daclizumab in conjunction with low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids resulted in a low incidence of acute rejection after renal transplantation. *Scand J Immunol* 2003; 58(6): 670-7.
- Morris JA, Hanson JE, Steffen BJ, Chu AH, Chi-Burris KS, Gotz VP, et al. Daclizumab is associated with decreased rejection and improved patient survival in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005; 19(3): 340-5.
- Stratta RJ, Alloway RR, Hodge E, Lo A. A multicenter, open-label, comparative trial of two daclizumab dosing strategies vs. no antibody induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids for the prevention of acute rejection in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: interim analysis. *Clin Transplant* 2002; 16(1): 60-8.
- Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. A prospective, randomized, multicenter study evaluating the safety and efficacy of two dosing regimens of daclizumab compared to no antibody induction in simultaneous kidney-pancreas transplantation: results at 3 years. *Transplant Proc* 2005; 37(8): 3531-4.
- Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RW, Lin A, Nashan B, Pescovitz MD, et al. Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention



- of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72(5): 839-45.
14. Schulz T, Flecken M, Kapischke M, Busing M. Single-shot antithymocyte globuline and daclizumab induction in simultaneous pancreas and kidney transplant recipient: three-year results. *Transplant Proc* 2005; 37(4): 1818-20.
  15. Sheashaa HA, Bakr MA, Fouda MA, El-Dahshan KF, Ismail AM, Sobh MA, et al. Is it worth using daclizumab induction therapy with mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimens in live related donor kidney transplantation? A long-term follow up. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(1): 317-9.
  16. Pascual J, Marcen R, Ortuno J. Anti-interleukin-2 receptor antibodies: basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(9): 1756-60.
  17. Nazemian F, Naghiby M. The effect of IL2 reseptor antagonist in renal glograft recipients in Mashhad Emam Reza Hospital. *Med J Mashad Univ Med Sci* 2007; 49(93): 247-53. [In Persian].
  18. Poorrezagholi F, Einollahi B, Firoozan A, Nafar M, Yadegari H, Moghaddam SM, et al. Effect of daclizumab (zenapax) on prevention of acute rejection of renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(7): 2735-6.
  19. Pourfarziani V, Lessan-pezeski M, Einollahi B, Hajarizadeh B, Khatami MR, Vassei A, et al. ZENAPAX versus ATG prophylaxis in immunologically high-risk group of renal allograft recipients. *Kowsar Medical Journal* 2004; 12(1): 69-73. [In Persian].
  20. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Womer K, Hemming AW, Kaplan B. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 8): 264.
  21. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352(26): 2705-13.
  22. Brenner BM. Brenner and Rector's the kidney. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 725-35.
  23. Jain A, Valentini RP, Gruber SA, West MS, Mattoo TK, Imam AA. Two-dose daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13(4): 490-4.

## Evaluation of Long-term Effect of Adding Low-Dose Daclizumab to Standard Protocol on Kidney Rejection in Kidney Recipients

Azmandian J., M.D.,<sup>1</sup> Rahimi N., M.D.,<sup>2\*</sup> Sohrevardi S.M., Ph.D.,<sup>3</sup> Etminan A., M.D.,<sup>4</sup> Fazeli F., M.D.,<sup>5</sup>  
Azizishoul S., M.D.,<sup>6</sup> Shaffi Z., M.D.<sup>7</sup>

1. Associate Professor, Department of Nephrology and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Resident, Department of Internal Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Assistant Professor, School of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
4. Assistant Professor, Department of Nephrology and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5. Assistant Professor, Department of Urology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
6. General Practitioner, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
7. Internist, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author; e-mail: rahimi\_najme96@yahoo.com

(Received: 4 Feb. 2013

Accepted: 8 May 2013)

### Abstract

**Background & Aims:** Daclizumab is a monoclonal antibody directed against CD25 subunit of interleukin 2 receptor. Several studies have shown the effectiveness of daclizumab on reduction of acute rejection in renal transplantation with regular or limited dose. The present study assessed the outcomes of 3 and 5 years follow-up of a prospective case-control trial comparing safety and efficacy of induction therapy with two doses of daclizumab, compared with no induction treatment, in renal transplant recipients.

**Methods:** This clinical-trial study was started in 2006 on 140 living donor kidney recipients admitted to kidney transplant ward of Kerman Afzalipour hospital, Iran. These patients were randomly assigned into two 70 patients, intervention and control groups. All patients received cyclosporine, mycophenolate mofetil and prednisolone. Intervention group received daclizumab at a dose of 1 mg/kg before transplantation and then two weeks later, also. All patients were followed up for 3 and 5 years for graft and patient survival and side effect of daclizumab, so.

**Results:** After 3 years, 58 patients remained in case and 61 in control group. Function of transplanted kidney was evaluated on base of calculated glomerular filtration rate (GFR), and after 3 and 5 years, were same between two groups. Rate of sepsis was same between two groups but infection with varicella zoster, in first 6 months after transplantation, was significantly more in intervention group ( $P = 0.04$ ).

**Conclusion:** Daclizumab did not have any effect on patient or graft survival. It did not increase the rate of sepsis but might increase the rate of varicella zoster infection.

**Keywords:** Daclizumab, Renal transplantation, Graft survival, Sepsis

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(5): 425-434

