

Současné možnosti desenzibilizace u nemocných s dárcovsky specifickými protilátkami

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Nemocní s anti-HLA protilátkami čekají déle na čekací listině a jsou ve vysokém riziku protilátkami zprostředkované rejekce. U některých vysoce senzibilizovaných kandidátů pomohla desenzibilizace uskutečnit transplantaci ledviny, ale žádné z terapeutických schémat nebylo nikdy formálně schváleno nebo doporučeno pro nedostatek důkazů. Imlifidáza je v Evropě podmíněně schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro desenzibilizaci vysoce senzibilizovaných pacientů před transplantací ledvin od zemřelého dárce, u nichž její aplikace vede k negativě křížové zkoušky. První klinické zkušenosti svědčí pro klinickou efektivitu imlifidázy, ovšem výskyt subklinické a „molekulární“ protilátkami zprostředkované rejekce je vysoký.

KLÍČOVÁ SLOVA: dárcovsky specifické protilátky – HLA – imlifidáza – transplantace ledviny

Úvod

Senzibilizovaní pacienti, tj. pacienti s předem vytvořenými protilátkami proti antigenům HLA, čekají obvykle na čekací listině déle, než dostanou nabídku kompatibilní ledviny, a navíc mají po transplantaci vysoké riziko vzniku protilátkami zprostředkované rejekce (ABMR). Odhaduje se, že zhruba jedna třetina pacientů čekajících na transplantaci ledvin je senzibilizována a mají protilátky proti antigenům HLA. Navzdory rozvoji prioritních programů přidělování ledvin v jednotlivých zemích a nových programů párových výměn od žijících dárců se vysoce senzibilizovaní pacienti hromadí na čekací listině, protože většinou stejně nedostanou žádnou nabídku transplantace od kompatibilního dárce. Informace z Eurotransplantu ukazují na to, že četnost transplantací je o 23 % nižší u pacientů s kalkulovanými protilátkami reagujícími s panelem antigenů (cPRA) 0,1–50 % a o 51 % nižší u pacientů s cPRA 75–85 %. Zatímco definice „vysoce senzibilizovaného pacienta“ se může mezi zeměmi lišit, tyto pacienty lze obecně definovat na základě doby strávené na čekací listině, množství anti-HLA protilátek a pravděpodobnosti neshody v antigenech HLA.

U některých vysoce senzibilizovaných kandidátů pomohly pokroky v desenzibilizaci uskutečnit transplantace především v případě ledvin od žijících dárců, ale žádné z desenzibilizačních schémat nebylo nikdy formálně

schváleno nebo doporučeno. Existuje mnoho různých protokolů, které jsou ale specifické pro každé pracoviště, a proto je porovnání účinnosti obtížné. Preferovanou možností pro senzibilizované pacienty je získat kompatibilní transplantaci v rámci dostupných systémů alokace. I když také v České republice mají nemocní s vysokými hodnotami protilátek reagujících s panelem antigenů (PRA) prioritu při alokaci ledviny, existuje skupina nemocných, kteří mají velmi nízkou pravděpodobnost dosažení shody v HLA antigenech. Tito pacienti proto zůstávají na čekací listině dlouho a kvůli vysokým koncentracím anti-HLA protilátek, které jsou pak příčinou pozitivní křížové zkoušky, je velmi nepravděpodobné, že by obdrželi nabídku orgánů.

Imlifidáza

Imlifidáza (IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* – Ides, přípravek Idefirix) je endopeptidáza, kterou lze použít k potlačení imunitních reakcí zprostředkovaných imunoglobulinem G (IgG). Unikátní mechanismus účinku spočívající v rozštěpení IgG na fragmenty představuje potenciální alternativu k výměnám plazmy u různých onemocnění. Nejvíce poznatků pochází ze studií s vysoce senzibilizovanými pacienty, u kterých aplikace imlifidázy vedla k negativě křížové zkoušky před transplantací.

Byly provedeny tři studie fáze II s imlifidázou, celkem se 44 pacienty.¹⁻³ Většina pacientů měla přítomny dárcovsky specifické protilátky (DSA) a 80 % mělo pozitivní křížovou zkoušku vyšetřenou pomocí průtokové cytometrie. Většině pacientů stačila jedna dávka imlifidázy, jenom u pěti nemocných bylo nutné podat druhou dávku, protože první dávka nestačila ke konverzi křížové zkoušky. Koňský antithymocytární globulin (ATG) byl použit jako indukční terapie ve Švédsku, kdežto ve Spojených státech amerických byl podán alemtuzumab (anti-CD52) čtvrtý pooperační den. Rituximab a intravenózní imunoglobulin (IVIG) byly podány po prvním týdnu k potlačení navracení protilátek a jako prevence vzniku akutní protilátkami zprostředkované rejekce. Některým pacientům v USA byl rovněž předepsán rituximab a IVIG jako desenzibilizační terapie před imlifidázou. Byly již publikovány výsledky tříletého sledování pacientů s pozitivní křížovou zkouškou pomocí průtokové cytometrie, kteří byli léčeni imlifidázou.⁴ U 44 % pacientů došlo k opožděnému rozvoji funkce štěpu. Přežití pacientů činilo 90 %, tři nemocní zemřeli mezi 6. a 12. měsícem po transplantaci (chřipka, zástava srdce a neznámá příčina úmrtí). Přežití štěpů dosahovalo 84 % ve třech letech. Tři štěpy byly ztraceny během prvních šesti měsíců (jeden z důvodu non-HLA hyperakutní rejekce a dva z důvodu primární afunkce) a dva štěpy později, mezi druhým a třetím rokem. Tyto pozdější ztráty štěpu byly přičítány redukci imunosuprese buď záměrně kvůli infekci, nebo kvůli nespolečnosti pacienta. Patnáct z 39 (38 %) pacientů s pozitivní křížovou zkouškou prodělalo akutní protilátkami zprostředkovanou rejekci, v 73 % již v prvním měsíci. Množství dárcovsky specifických protilátek před transplantací bylo u nemocných s touto rejekcí vyšší (13 009 oproti 5 727 MFI [střední hodnota intenzity fluorescence]). Kjellman a spol.⁴ také popsali analýzu podskupin pacientů s pozitivní křížovou zkouškou a s cPRA > 99,9 % (n = 13). Tito pacienti, kteří představují nejvíce znevýhodněnou skupinu s extrémně nízkou šancí na nalezení kompatibilního dárce v HLA, měli vyšší hodnoty DSA (MFI 16 292) a rovněž byli dlouho léčeni dialýzou (9,3 roku). Výsledky této podskupiny byly srovnatelné s celkovou kohortou léčenou imlifidázou. Protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytla u 31 % pacientů a přežití štěpů cenzurované na úmrtí bylo 92 %. Kromě použití u transplantací je imlifidáza testována také v nefrologii v případě protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) rychle progredující glomerulonefritidy.

Imlifidáza je v Evropě podmíněně schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro desenzibilizaci vysoce senzibilizovaných pacientů před transplantací ledvin od zemřelého dárce. Pro tuto indikaci je přípravek dostupný také u nás a je rovněž hrazen z prostředků veřejného pojištění. Jeho vysoká cena ale brání většímu rozšíření použití. Indikovaní pacienti musejí mít šanci na úspěch. Proto není doporučeno, aby tuto léčbu podstupovali starší nemocní s komorbiditami a horší prognózou, pacienti v ri-

ziku rychlé rekurence základního onemocnění a ti, kterým je alokována ledvina od marginálních dárců s nižší šancí na normální funkci štěpu, a samozřejmě také pacienti s četnými dárcovsky specifickými protilátkami s vysokým titrem. První klinické zkušenosti svědčí pro klinickou efektivitu imlifidázy, ovšem výskyt subklinické a „molekulární“ protilátkami zprostředkované rejekce je vysoký.

Daratumumab

Plazmatické buňky produkující protilátky logicky patří mezi cílové buněčné linie pro léčbu ABMR. Mezi aktuálně dostupnými terapeutickými nástroji bylo zjištěno, že inhibitory proteazomu jsou spojeny s častými nežádoucími účinky, a navíc nedokázaly zabránit poklesu glomerulární filtrace (GFR).⁵ Daratumumab, plně humanizovaná monoklonální protilátka zacílená na CD38 glykoprotein většinou exprimovaný na plazmatických buňkách, lymfoidních buňkách, přirozených zabíječských buňkách a myeloidních buňkách, je registrována pro léčbu pacientů trpících mnohočetným myelomem. V poslední době byl daratumumab testován jako součást imunosupresivních protokolů u vysoce senzibilizovaných pacientů na čekací listině.⁶ Podobně byl daratumumab použit jako záchranná terapie při aktivní protilátkami zprostředkované rejekci po transplantaci ledviny, ať už s přítomným mnohočetným myelomem, nebo bez něj.⁷⁻⁹ Tyto kazuistiky mohou být podkladem pro další budoucí randomizované studie.

Tocilizumab

Interleukin 6 (IL-6) se podílí na aktivaci T buněk, redukci Tregs, stimulaci T folikulárních pomocných buněk a také řídí proliferaci, zrání a změnu třídy B buněk. IL-6 může působit na více typů buněk přímými i nepřímými cestami a může být produkován mnoha typy parenchymálních buněk, zejména pokud jsou vystaveny ischemii. Jordan a spol.¹⁰ použili tocilizumab, humanizovanou monoklonální protilátku proti receptoru IL-6, u deseti kandidátů transplantace ledviny, kteří byli příliš vysoce senzibilizováni na to, aby jim byla nabídnuta transplantace navzdory předchozí léčbě s IVIG, rituximabem a výměnami plazmy. Pacientům byl podáván tocilizumab měsíčně. Titry dárcovsky specifických protilátek byly významně sníženy. Pět pacientů podstoupilo úspěšnou transplantaci. Nikdo z těchto pacientů neměl zvýšené hodnoty DSA po transplantaci a ani se u nich nevyskytla ABMR v protokolární biopsii 180 dní po transplantaci. Dva pacienti měli závažné nežádoucí příhody – jeden případ Bellovy obrny a jeden s infekční kolitidou a perforací střeva. U žádného pacienta se nevyvinula cytomegalovirová viremie a jeden trpěl BKV nefropatií. Na základě těchto výsledků zahájili Jordan a spol. otevřenou studii s tocilizumabem u pacientů s chronickou aktivní protilátkami zprostředkovanou rejekcí po transplantaci ledviny. U třiceti sedmi pacientů došlo ke snížení hodnot DSA, barvení C4d, glomerulitidy a peritubulární kapilaritidy a také ke stabilizaci GFR. Přežití štěpů dosahovalo 80 % v šestém roce po transplan-

taci.¹¹ Tyto studie však nebyly dostatečně silné, otevřené a postrádaly vhodné kontroly. Velká randomizovaná studie IMAGINE, která si kladla za cíl ověřit účinnost clazakizumabu (anti-IL-6) u nemocných s chronickou aktivní protilátkami zprostředkovanou rejekcí, byla zcela nedávno zastavena poté, co byla provedena interim analýza a zjistilo se, že clazakizumab není dostatečně účinný. Zdá se tak, že inhibice IL-6 nebude v transplantologii více využívána.

Závěr

Poznatky ze základních, translačních a klinických studií se staly základem pro vývoj nových terapeutických přístupů k prevenci vzniku protilátkami zprostředkované rejekce. Tyto intervence jsou zaměřeny na snížení hodnot dárcovsky specifických protilátek, snížení poškození štěpu a fibrózy a prodloužení funkce štěpu. Cíli této terapie jsou T a B lymfocyty, NK buňky, plazmablasty a plazmatické buňky produkující protilátky. Testovány tak byly kombinace aferetických metod s aplikací IVIG v různých dávkách, rituximabu (anti-CD20) a v poslední době také tocilizumabu (anti-IL-6R) a daratumumabu (anti-CD38). Příslušná terapie je podávána před transplantací nebo

bezprostředně po transplantaci. Složitost patogeneze protilátkami zprostředkované rejekce dává tušit, že k účinné léčbě bude pravděpodobně zapotřebí kombinace více přístupů. Tyto desenzibilizační strategie ale zůstávají spíše záležitostmi výzkumu, léky nejsou registrovány k těmto účelům a také americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) zatím nedoporučuje jejich použití k desenzibilizaci pro nedostatečné důkazy o jejich efektivitě. Doporučeno je nadále používat výměny plazmy s aplikací IVIG a eventuálně podávat rituximab a steroidy, jakkoliv neexistují žádné randomizované studie, které by ospravedlnily tento postup. Jedinou výjimkou tak zůstává imlifidaza, která je ale určena pro nejtěžší případy, kdy je třeba vertovat křížovou zkoušku (virtuální nebo pomocí průtokové cytometrie) těsně před transplantací, aby vůbec mohla být transplantace provedena. V současnosti se již začal tento přípravek používat v Evropě a registrační studie probíhá v USA. Potransplantační imunosuprese je u těchto nemocných definována, ovšem její efektivita zůstává nejasná. Jedná se tak o žhavou novinku v oblasti transplantací ledvin a na dlouhodobé výsledky těchto transplantací si musíme ještě počkat.

LITERATURA

1. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:442–453.
2. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, et al. Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly sensitized kidney transplant recipients: results of an international phase 2 trial (Highdes). *Transplantation* 2021;105:1808–1817.
3. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al. IdeS (Imlifidase): a novel agent that cleaves human IgG and permits successful kidney transplantation across high-strength donor-specific antibody. *Ann Surg* 2018;268:488–496.
4. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2021;21:3907–3918.
5. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:591–605.
6. Zhao D, Guo Z, Zhao G, et al. A Novel Daratumumab-Based Regimen for Desensitization in Highly HLA-Presensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. *Transpl Int* 2023;36:11771.
7. de Nattes T, Kaveri R, Farce F, et al. Daratumumab for antibody-mediated rejection: Is it time to target the real culprit? *Am J Transplant* 2023;23:1990–1994.
8. Zhu L, Guo Z, Zhao D, et al. Case report: Daratumumab for treatment of refractory late or chronic active antibody-mediated rejection in renal allograft recipients with high levels of de novo donor-specific antibodies. *Front Immunol* 2022;13:1087597.
9. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation* 2021;105:451–457.
10. Vo AA, Choi J, Kim I, et al. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation* 2015;99:2356–2363.
11. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant* 2017;17:2381–2389.