

Udržovací imunosuprese intravenózním inhibitorem kostimulace – belataceptem (CTLA4-Ig)

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Současná imunosuprese malými molekulami (xenobiotiky) není selektivní pro imunokompetentní buňky. Kalcineurinové inhibitory, inhibitory mTOR i antiproliferační látky inhibují různé intracelulární cesty, které ve svém důsledku vedou k inhibici aktivity, klonální expanze a proliferace T-lymfocytů (ev. B-lymfocytů). Ovlivňují však i mnoho neimunokompetentních buněk, proto je jejich podávání spojeno s celou řadou nežádoucích účinků, které přímo nesouvisejí se supresí imunitního systému (nefrotoxicita, myelotoxicita, diabetes mellitus, hyperlipidémie, arteriální hypertenze apod.). Ve svém důsledku mohou přispívat k omezení funkce transplantovaného orgánu a zvyšovat riziko komorbidit u samotného příjemce štěpu. Polyklonální/monoklonální protilátky (anti-CD52, anti-IL2r) jsou selektivnější, tj. vážou se na jednotlivé povrchové znaky lymfocytů a jiné buňky téměř neovlivňují. Obvykle se podávají krátkodobě jako „indukční“ látky, jejichž cílem je v časném potransplantačním období zajistit intenzivní imunosupresi a překlenout období do akomodace štěpu.

Proto bylo v posledním desetiletí vynaloženo velké úsilí o vytvoření nové generace „biologických“ látek, s ambicí nahradit v udržovací imunosupresi malé molekuly. Ze všech testovaných molekul postoupil v klinickém testování „nejdále“ inhibitor kostimulace – CTLA4-Ig (belatacept). Je to rekombinantní fúzaný protein, složený z extracelulární domény lidského CTLA4 (cytotoxický s T-lymfocyty asociovaný antigen) a modifikovaného fragmentu lidského imunoglobulinu (CTLA-Ig). V roce 2010 úspěšně ukončil III. fázi klinického zkoušení a v červnu 2011 jej FDA schválil pro klinické použití u pacientů po transplantaci ledvin (firemní název Nulojix, BMS).

CTLA4-Ig (belatacept) je blokátor kostimulace, co je to tedy kostimulace? Od 70. let minulého století je známo, že k aktivaci T-lymfocytu nestačí jen antigenem zprostředkovaná interakce mezi receptorem T-lymfocytu (TCR) a receptorem buňky prezentující antigen (ACP) – tzv. první signál. K úplné aktivaci je nezbytný další, druhý signál, nazývaný také kostimulační. Zprostředkovává ho celá řada molekul, které jsou exprimovány na T-lymfocytech a svůj vazebný protějšek mají na APC. „Naivní“ T-lymfocyty na svém povrchu přirozeně (konstitučně) exprimují znak CD28 (imunoglobulin vázaný disulfidickým můstkem), který se váže s receptory B7-1(CD80) a B7-2(CD86) na APC (Linsley, 1992). Záhy po aktivaci T-lymfocytů se na jejich povrchu přechodně exprimuje další povrchový znak CTLA4 (CD152), který má k CD80/CD86 asi 500–2 500krát vyšší aviditu než CD28. Interakce CD28 s CD80/86 aktivaci T-lymfocytu stimuluje, kdežto vazba CD28/CTLA4 má opačný – inhibiční účinek. Způsobuje anergii a apoptózu buněk. Vazba CD28/CTLA4 má u zdravých jedinců klíčový význam pro udržení tzv. periferní tolerance (brání vzniku autoimunitních stavů), u nemocných po transplantacích je velmi důležitá pro navození „tolerance“ k alloštěpu. Z toho vznikla představa, že molekula, která by se podobně jako CTLA4 navázala na CD80/CD86, by mohla mít imunosupresivní účinky.

Molekuly CD28/CD80/86 však nepředstavují jedinou možnou cestu kostimulace. T-lymfocyty mohou být aktivovány

i při jejich absenci. Do „podrodiny“ kostimulačních molekul CD28/CD80/CD86 patří i dvojice kostimulačních molekul ICOS/B7h („indukovaná kostimulační molekula“), která se podílí na spolupráci T- a B-lymfocytů a na tvorbě imunoglobulinů. V experimentu na zvířeti protilátka anti-ICOS významně prodloužila přežívání štěpů, i když byla méně účinná než CTLA4-Ig nebo anti-CD40L (Ozkaynak, 2001). Dalšími kostimulačními dvojicemi jsou PD1/PD1-L/PDL-2 a B7-H3. Druhou „podrodinu“ kostimulačních molekul tvoří skupina molekul „faktoru nekrotizujícího nádory“ a jeho receptoru (TNF/TNFR). Sdílí asi 20 % shodných sekvencí s inhibičním receptorem CTLA4 (CD152). Interakce mezi TNF a TNFR je kritická pro klonální expanzi a pro efektorovou fázi imunitní odpovědi. Mají různou funkci v závislosti na své struktuře: signální cesta CD40/40L(CD154), CD27/CD70, OX40/4-1BBL, CD30/CD30L a GIRTL. Podrobnější popis jejich funkce je nad rámec tohoto sdělení.

Fúzaný rekombinantní protein CTLA4-Ig

V roce 1992 byl v laboratořích Bristol-Myers Squibb fúzí extracelulární domény CTLA-4 a lidského Fcγ fragmentu imunoglobulinu G vytvořen rekombinantní protein CTLA4-Ig (generický název abatacept [Orencia]). Jde o solubilní molekulu, která není „zakotvena“ v T-lymfocytu, proto nemůže přenášet do jeho nitra žádný signál. Kompetitivně „obsadí“ povrchové znaky CD80/86 APC, které se pak nemohou navázat na CD28 T-lymfocytu. Aktivace T-lymfocytu je utlumená. V experimentálních modelech abatacept inhiboval imunitní odpověď závislou na T-lymfocytech, významně prodloužoval přežívání štěpů po transplantacích u malých zvířat a zpomaloval progresi autoimunitních chorob (Turka, 1992). U primátů však jeho účinnost nebyla nedostatečná. Zdálo se, že CTLA-4-Ig je pro transplantace „mrtvou látkou“.

Druhá generace CTLA4-Ig (belatacept, LEYA29). Společnost BMS se přesto rozhodla ve vývoji CTLA-4-Ig pokračovat. Jejím cílem bylo nalézt variantu CTLA4-Ig, která bude vazby s CD80/86 disociovat pomaleji a bude účinnějším inhibitorem aktivace lymfocytů. Disociace CTLA4-Ig z CD86 byla testována u více než 2 300 variant, které se vždy lišily v jediné aminokyselině. Ze všech mutací byla nakonec vybrána varianta CTLA4-Ig, která se od původní molekuly lišila jen ve dvou aminokyselinách (L104 → E a A29 → Y), proto byla nazvána LEYA29. Později dostala název belatacept. Zdánilivě nevelká změna struktury CTLA4-Ig podstatně zvýšila jeho aviditu k CD80/86 *in vitro*. LEYA29 se váže k CD80 asi dvakrát „silněji“, a co je důležité, jeho vazba k CD86 je až čtyřikrát účinnější v porovnání s původní látkou. V inhibici aktivace lidských T-lymfocytů *in vitro* je belatacept asi desetkrát účinnější než abatacept (Larsen, 2005). Druhá generace CTLA4-Ig byla posléze testována v četných preklinických modelech transplantace ledviny a Langerhansových ostrůvků. Studie potvrdily jeho zvýšenou účinnost za předpokladu, že byl podáván v kombinaci s dalšími imunosupresivy (kyselinou mykofenolovou, methylprednisolonem, basiliximabem nebo protilátkou anti-CD40). Belatacept byl rovněž účinný v prevenci tvorby alloprotilátek, které hrají významnou roli při chronické humorální rejekci.

Mechanismus účinku belataceptu

Přesto, že teorie kostimulační blokády je poměrně podrobně prozkoumána, přesný mechanismus, jímž CTLA4-Ig moduluje imunitní odpověď, není znám. Jeho účinnost je zřejmě výlučně závislá na inhibici CD28 signálu. Z analýzy periferní krve a protokolárních biopsií nemocných II. fáze klinického zkoušení vyplynulo, že belatacept neovlivňuje ani frekvenci ani funkci cirkulujících T-regulačních lymfocytů. Významně zvýšena však byla frekvence regulačních lymfocytů ve štěpu (Chavez, 2007). V jiné práci, analyzující expresi mRNA ve 12měsíčních protokolárních biopsiích nemocných léčených belataceptem nebo cyklosporinem, tyto nálezy potvrzeny nebyly (Grimbert, 2011).

První použití belataceptu v klinice

V klinice byl belatacept poprvé podáván nemocným s revmatoidní artritidou v pilotní, dvojité slepé, placebem kontrolované studii (Moreland, 2002). Pacienti dostávali 1., 15., 25. a 57. den sledování intravenózní infuzi belataceptu ve stoupajících dávkách (0,5 mg, 2 mg nebo 10 mg/kg/den). Kontrolní skupinu tvořili nemocní léčení starší variantou CTLA4-Ig – abataceptem. Účinnost léčby (ústup revmatických symptomů) se v obou ramenech zvyšovala se stoupající dávkou CTLA4-Ig. Abatacept i belatacept byly dobře tolerovány. Významnější nežádoucí účinky se neobjevily. Na základě výsledku této studie byl abatacept primárně určen pro léčbu autoimunitních chorob a belatacept pro orgánové transplantace, protože relativní význam molekul CD80 nebo CD86 u těchto různých „imunopatologických“ stavů není stejný. U autoimunitních chorob je kostimulace zprostředkována spíše cestou CD80, kdežto u allotransplantací cestou CD86.

Belatacept po transplantaci ledviny

Účinnost a bezpečnost belataceptu po transplantaci ledviny byla hodnocena v randomizované (částečně zaslepené), multicentrické studii II. fáze (Vincenti, 2005). Byla to první klinická studie, ve které bylo jako udržovací imunosupresivum použita intravenózně podávaná biologická látka. Do studie bylo randomizováno 218 nemocných po transplantaci ledviny *de novo*. Šlo o nemocné s nízkým imunologickým rizikem (PRA < 20 %; podle protokolu studie nesměli nemocní se zvýšeným rizikem akutních rejekčních epizod tvořit více než 10 % studované populace). Byli léčení buď *intenzivnějším belataceptovým režimem* (more intensive = MI, n = 74), *méně intenzivním belataceptovým režimem* (less-intensive = LI, n = 71), nebo standardními dávkami cyklosporinu (Sandimmun Neoral, n = 73). V časně potransplantační fázi dostali nemocní obou exploračních ramen 10 mg belataceptu na kg tělesné hmotnosti, v pozdní fázi 5 mg/kg t.h. belataceptu v 30minutové intravenózní infuzi. Časná fáze trvala u skupiny MI šest měsíců, kdežto u skupiny LI jen tři měsíce. Všichni nemocní dostali dvě dávky indukční protilátky proti receptoru IL-2 (basiliximab). Udržovací imunosuprese všech nemocných byla doplněná o kyselinu mykofenolovou (2 g/den) a o steroidy. Primárním hodnotícím kritériem byla šestiměsíční incidence biopsicky ověřených akutních rejekcí. Účinnost obou belataceptových ramen byla velmi dobrá. Incidence akutních rejekcí byla ve všech třech porovnávaných ramenech velmi podobná a činila 6–7 %. V protokolárních biopsiích, provedených na konci 12. měsíce, byl nález subklinických rejekcí častější ve skupině léčené belataceptem v režimu LI (20 %) než v režimu MI (9 %) nebo ve skupině léčené cyklosporinem (11 %). Incidence chronické nefropatie štěpu ve stejném časovém období byly u nemocných léčených belataceptem nižší (MI = 20 %, LI = 29 %) než v cyklosporinové skupině (44 %). Glomerulární filtrace (clearance iohexolu)

byla statisticky významně vyšší v obou belataceptových ramenech (MI = 66,3 ml/min/1,73 m², LI = 62,1 ml/min/1,73 m²) než u nemocných léčených cyklosporinem (55 ml/min/1,73 m²). Belatacept byl velmi dobře tolerován. Hodnoty arteriálního krevního tlaku a koncentrace lipidů byly ve všech skupinách srovnatelné, avšak numericky nižší u nemocných léčených belataceptem, přestože počet užívaných hypolipidemik a antihypertenziv byl v cyklosporinové skupině vyšší. Incidence infekcí a tumorů nebyly statisticky významně rozdílné. U nemocných léčených MI byly zaznamenány tři případy potransplantační lymfoproliferace (z toho dva po převedení z belataceptu na konvenční léčbu). Tato první studie s belataceptem po transplantaci ledviny ukázala, že u nemocných s nízkým imunologickým rizikem není CTLA4-Ig méně účinný než cyklosporin. Nedávno byly zveřejněny i výsledky pětiletého sledování nemocných této studie, kterého se zúčastnila asi polovina nemocných (Vincenti, 2010). Porovnáno bylo 78 nemocných léčených belataceptem se 16 nemocnými léčenými cyklosporinem. Na začátku sledování (rok po transplantaci) byla vypočtená GF v obou ramenech přibližně stejná (75–76 ml/min/1,73 m²). Po 60 měsících sledování činila GF u nemocných léčených belataceptem 77,2 ml/min/1,73 m², kdežto ve skupině léčené cyklosporinem 59,3 ml/min/1,73 m². Další případy potransplantační lymfoproliferace nebyly zaznamenány. Autoři studie konstatovali, že dlouhodobá léčba belataceptem byla dobře tolerovaná, zůstala dlouhodobě účinná a byla spojena s výbornou funkcí štěpu.

Velmi povzbudivé výsledky klinického testování II. fáze se staly podnětem k provedení dvou velkých belataceptových studií III. fáze. Obě studie měly úplně stejné uspořádání, lišily se však „kvalitou“ transplantované ledviny. Do studie s akronymem BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial) bylo zařazeno 686 nemocných, jimž byla transplantována ledvina standardního dárce. Akceptováni byli nemocní po první transplantaci ledviny ze žijícího nebo zemřelého dárce s PRA < 50 %, u retransplantací s frekvencí PRA < 30 %. Do studie označené jako BENEFIT-EXT pak bylo zařazeno 587 příjemců po první transplantaci ledviny s PRA < 30 %, jimž byla transplantována ledvina „marginálního“ dárce (dárce podle rozšířených kritérií). Nemocní obou studií byli randomizováni do tří ramen: první skupina dostávala *intenzivnější belataceptový režim* (MI), druhá *méně intenzivní režim* (LI). Kontrolní skupinu tvořili nemocní suprimovaní cyklosporinem. U nemocných obou belataceptových ramen byla imunosuprese do konce prvního měsíce a po šestém měsíci stejná. V mezidobí dostávali nemocní s MI režimem dvojnásobnou dávku belataceptu. Primárním hodnotícím kritériem („end-point“) obou studií byla glomerulární filtrace, vyjádřená „indexem renálního poškození“. Tento index byl definován jako podíl nemocných, kteří měli ve 12. měsíci změřenou GF < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo pokles GF mezi 3. a 12. měsícem u nich činil ≥ 10 ml/min/1,73 m² (vyšší hodnota znamenala horší výsledek). Index renálního poškození byl v obou belataceptových skupinách statisticky významně nižší (BENEFIT 18 % při režimu MI a 24 % při LI, BENEFIT-EXT 45 % při MI a 46 % při LI) než u nemocných léčených cyklosporinem (32 % a 52 %).

Incidence akutních rejekcí byla v obou belataceptových ramenech vyšší (BENEFIT 22 % při režimu MI, 17 % při LI, BENEFIT-EXT 18 % při MI i LI) než v cyklosporinovém rameni (7 % a 14 %) a tyto rejekce byly, podle Banffské klasifikace závažnější. Snad poprvé se autoři studie setkali se situací, kdy intenzivnější imunosuprese byla spojena s vyšší incidencí akutních rejekcí. Jedním z možných vysvětlení je, že intenzivní imunosuprese u nízkorizikové

populace posunula rovnováhu v neprospěch regulačních T-lymfocytů. Důležité bylo hodnocení GF u nemocných s rejekcí a bez rejekce. V subpopulaci nemocných s rejekcí byla GF nemocných obou belataceptových studií vyšší (62 ml/min/1,73 m² při MI, 61 ml/min/1,73 m² při LI) než u nemocných bez rejekcí léčených cyklosporinem (48 ml/min/1,73 m²). Rejekce nebyly však spojené se vznikem anti-HLA protilátek, vyskytovaly se časné po transplantaci, a po léčbě měli nemocní dobrou funkci štěpu. Prevalence chronické nefropatie štěpu (přesněji řečeno histologický obraz intersticiální fibrózy nebo tubulární atrofie) byla u obou belataceptových skupin nižší než u nemocných léčených cyklosporinem.

Dva roky potransplantaci byl výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů, tj. arteriální hypertenze, hyperlipidémie, potransplantační diabetes mellitus, nižší v obou belataceptových skupinách (Grinyó, 2010). Na posledním Americkém transplantčním kongresu (Philadelphia 2011) byly prezentovány výsledky tříletého sledování obou studií (Durrbach, 2010). Mezi 3. a 36. měsícem činila roční změna ve vypočtené GF u nemocných ve studii BENEFIT 1 ml/min/rok (MI), 1,2 ml/min/rok (LI) a -2 ml/min/rok (cyklosporin). Ve studii BENEFIT-EXT byly tyto změny -0,9 ml/min/rok (MI), -0,6 ml/min/rok (LI) a -1,9 ml/min/rok (cyklosporin). Hodnocen byl i podíl nemocných, kteří se po 36 měsících po transplantaci dostali do stadia CKD IV/V (GF < 30 ml/min). U nemocných léčených cyklosporinem to bylo 20–44 % (BENEFIT/BENEFIT-EXT). U nemocných léčených belataceptem to bylo 9–10 % (BENEFIT) a 27–30 % (BENEFIT-EXT). Autoři konstatovali, že léčba belataceptem byla i po třech letech sledování spojena s lepší renální funkcí.

Potransplantační lymfoproliferace (PTLD) představují významnou, často fatální komplikaci imunosupresivní léčby. Již studie II. fáze naznačila, že léčba belataceptem může být komplikována vyšším výskytem PTLD. Z celkového počtu 949 nemocných III. fáze léčených belataceptem byla PTLD diagnostikována ve 14 případech (v cyklosporinovém rameni to bylo 2/476), v devíti případech byla lokalizována v CNS. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem byla EBV negativita příjemce (7,3 %). Z jiných klinických studií je známo, že incidence PTLD v průběhu „100 pacientů-roků“ činí 0,33 při pozitivitě EBV vs. 4,1 při negativitě EBV. Z toho vyplynulo doporučení, že belatacept by se neměl podávat EBV-negativním nemocným (nebo nemocným, jejichž EBV status není znám). V závěru autoři konstatují, že imunosuprese belataceptem byla u nemocných se středním imunologickým rizikem bezpečná a dobře tolerovaná. Přežívání nemocných i štěpů bylo srovnatelné s režimem založeným na kalcineurinovém inhibitoru – cyklosporinu. Nemocní léčení belataceptem měli významně lepší funkci transplantované ledviny, menší výskyt chronické nefropatie štěpu (IF/TA) a nižší incidenci rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob (Larsen, 2010).

Změna imunosuprese založené na inhibitech kalcineurinu na belatacept

Studie BENEFIT a BENEFIT-EX však nejsou jedinými studiemi testujícími imunosupresivní režim založený na belataceptu. Rizika a výhody převodu imunosuprese z kalcineurinových inhibitorů na belataceptový režim byly studovány u dospělých nemocných, kteří byli 6–36 měsíců po transplantaci ledviny a jejichž glomerulární filtrace byla v rozmezí 35–75 ml/min/1,73 m² (Rostaing, 2011). Iniciálně byli nemocní suprimováni cyklosporinem nebo tacrolimem. Ke změně imunosuprese bylo randomizováno celkem 85 nemocných. Pacienti kontrolního ramene zůstali na původní léčbě s cílovými hodnotami cyklosporinu C₀ = 100–250 ng/ml

a tacrolimu C₀ = 5–10 ng/ml. Převod byl uskutečněn v průběhu čtyř týdnů. Belatacept byl podáván v dávce 5 mg/kg 1., 15., 29., 43. a 57. den a pak ve 28denních intervalech. Primárním cílem bylo zjistit, jestli změna režimu ovlivní glomerulární filtraci štěpu. Po 12 měsících sledování se u nemocných belataceptové skupiny zvýšila GF o 7 ml/min/1,73 m², v kontrolní skupině o 2,1 ml/min/1,73 m². Z vysazení kalcineurinových inhibitorů měli největší prospěch nemocní s vyšší GE. Převod byl spojen s určitým rizikem vzniku akutní rejekce – u nemocných s belataceptem bylo zaznamenáno šest rejekčních epizod (7 %) stupně Ia–IIb, všechny vznikly v prvních čtyřech měsících po konverzi. V kontrolní skupině se nevyskytla žádná rejekční epizoda. Převod z inhibitorů kalcineurinu na belatacept vedl ke zlepšení GF a k nízké incidenci akutních rejekcí. Nemocní léčení belataceptem neměli v porovnání s cyklosporinem žádné známky nefrotoxicity. Do budoucna je třeba upřesnit, která skupina nemocných nejvíce profituje z konverze na belatacept, zda a jak lze omezit akutní rejekce a zda se směrnice skutečně změní dlouhodobě (Grinyó, 2011).

Imunosuprese bez kalcineurinových inhibitorů i steroidů

V současnosti je nejrozšířenějším imunosupresivním režimem po transplantaci ledviny kombinace kalcineurinového inhibitoru (tacrolimu), kyseliny mykofenolové a kortikosteroidů. FDA tuto kombinaci považuje za standardní udržovací imunosupresi po transplantaci ledviny. V profylaxi akutních rejekcí je velmi účinná. Zdá se však, že s přibývajícím odstupem od transplantace negativně ovlivňuje přežívání štěpů i nemocných. V menší pilotní studii po transplantaci ledviny *de novo*, byl testován belataceptový imunosupresivní režim bez kalcineurinových inhibitorů a bez steroidů. Po indukci thymoglobulinem (max. 6 mg/kg t.h.) byli příjemci ledvinných štěpů randomizováni do tří léčebných skupin: první dostávala kombinaci belataceptu (méně intenzivní režim) se sirolimem (bela/srl, n = 30) a druhá kombinaci belataceptu (intenzivnější režim) s kyselinou mykofenolovou (bela/MMF, n = 33). Kontrolní skupina byla léčena standardní kombinací tacrolimu a kyseliny mykofenolové (tac/MMF, n = 30). Kortikosteroidy byly podávány jen první čtyři potransplantační dny. Akutní rejekci měl v prvním roce po transplantaci jenom jeden nemocný kontrolní skupiny (3 %), jeden nemocný ve skupině bela/srl (4 %) a pět nemocných ve skupině bela/MMF (15 %). Všechny rejekce byly II. stupně. Glomerulární filtrace činila po 12 měsících v kontrolní skupině 54 ml/min/1,73 m² a v belataceptových skupinách 62 ml/min/1,73 m² (bela/srl), resp. 64 ml/min/1,73 m² (bela/MMF). Co je však důležité, po prvním roce sledování zůstalo 75 % nemocných bez steroidů a většina z nich i bez kalcineurinových inhibitorů (Ferguson, 2011).

Belatacept po transplantaci jater

Na letošním americkém transplantologickém kongresu byly poprvé předneseny i výsledky první studie II. fáze s imunosupresí belataceptem po transplantaci jater. Jejím cílem bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost této léčby v porovnání s tacrolimem. Celkem 250 nemocných po transplantaci jater *de novo* bylo randomizováno do pěti imunosupresivních režimů. První tři skupiny byly léčeny belataceptem, další dvě tacrolimem. Nemocní prvního ramene dostávali po indukci basiliximabem intenzivnější belataceptový režim s kyselinou mykofenolovou (basi/high-bela/MMF). Udržovací imunosuprese druhého ramene byla stejná, avšak bez indukce basiliximabem (high-bela/MMF). Ve třetím rameni byl podáván méně intenzivní belataceptový režim s kyselinou mykofenolovou, rovněž bez indukce (low-bela/MMF). Poslední dvě skupiny byly suprimovány tacrolimem, buď s kyselinou mykofenolovou

(tac/MMF), nebo samotným tacrolimem (tac). Primárním hodnotícím kritériem byl součet nemocných s akutní rejekcí, se selháním štěpu a úmrtí příjemce v prvních šesti měsících po transplantaci (tj. vyšší hodnota znamenala horší výsledek). Nejvíce úmrtí a ztrát štěpů bylo zaznamenáno ve skupině low-bela/MMF, i když byly způsobeny spíše pooperačními komplikacemi než selháním imunosuprese. Rovněž incidence akutních rejekcí byla vyšší v belataceptových ramenech. Na konci prvního roku však měli nemocní léčení belataceptem glomerulární filtraci o 15–34 ml/min/1,73 m² vyšší než nemocní z tacrolimové skupiny. V belataceptových skupinách se vyskytly dva případy potransplantační lymfoproliferace a jeden případ multifokální leukoencefalopatie. Studie nevyřešila ani otázku optimálních dávek belataceptu po transplantaci jater, ani otázku nejvhodnější imunosupresivní komedikace. Důvodem bylo spíše její komplikované uspořádání než selhání účinnosti belataceptu (Klintmalm, 2011).

Budoucnost kostimulační blokády

V budoucnosti se může blokáda kostimulace vyvíjet nejméně třemi směry. První možností je kombinace belataceptu s dalšími známými imunosupresivy (s malými molekulami nebo s fúzovanými proteiny či protilátkami). Druhou možností je vývoj účinnější blokády kostimulace CD28/CD80/86 fúzovaným CTLA4-Ig „třetí generace“, nebo přímá blokáda protilátkou anti-CD80/86 nebo anti-CD28. Třetí možností je inhibice dalších známých kostimulačních molekul, než jsou CD28/CD80/86.

Literatura

Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al. A phase III study of Belatacept versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (Benefit-ext study). *Am J Transplant* 2010;10:547–557.

Ferguson R, Grinyó J, Vincenti F, et al. Immunosuppression with belatacept-based, costatocosteroid-avoiding regimen in *de novo* kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:66–76.

Grinyó JM, Charpentier B, Pestana JM, et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:1521–1527.

Grinyó J, et al. Renal function at 2 years in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: results from long-term extension of a phase II study. *Am J Transplant* 2011;S2:99.

Grimbert P, Audard V, Diet C, et al. T-cell phenotype in protocol renal biopsy from transplant recipients treated with belatacept-mediated co-stimulatory blockade. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1087–1093.

Chavez H, et al. Absence of CD4CD25 regulatory T cell expansion in renal transplanted patients treated *in vivo*. *Transpl Immunol* 2007;17:243–248.

Klintmalm G, et al. Belatacept-base immunosuppression in *de novo* liver transplant recipients: 1-year experience from phase II study. *Am J Transplant* 2011;S2:137.

Larsen CP, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005;5:443–453.

Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, et al. Belatacept-based regimen versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the Benefit and Benefit-ext studies. *Transplantation* 2010;90:1528–1535.

Larsen C, Grinyó JM, Pestana JM, et al. 3-years safety profile of belatacept in kidney transplant recipients from Benefit and Benefit-ext studies. *Am J Transplant* 2011;S2.

Linsley PS, et al. Immunosuppression *in vivo* by soluble form of CTLA-4 T-cell activation molecule. *Science* 1992;257:792–795.

Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA4-Ig and LEA29Y eighty-five days after first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470–1479.

Ozkaynak E, Gao W, Shemmeri N, et al. Importance of ICOS-B7RP-1 costimulation in acute and chronic allograft rejection. *Nat Immunol* 2001;2:591–596.

Rostaing L, Massari P, Garcia VD, et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimen to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *cJASN* 2011;6:430–439.

Turka LA, Linsley PS, Lin H, et al. T-cell activation by the CD28 ligand B7 is required for cardiac allograft rejection *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:11102–11105.

Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–781.

Vincenti F, Blanche G, Durrbach A, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1587–1596.

Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimen versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant* 2010;10:535–546.