

## Překvapivé informace o asociaci králičího antithymocytárního globulinu s aterosklerózou

Ducloux D, et al. Polyclonal antithymocyte globulin and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2014;25: doi: 10.1681/ASN.2013060663, in press.

**K**ráličí antithymocytární globulin (rATG) se využívá v indukční imunosupresi u nemocných s rizikem rejekce transplantované ledviny po mnoho let. Tyto polyklonální protilátky cílí na mnoho různých antigenů na T-lymfocytech, ale i na ostatních buňkách, a navozují depleci CD4+ lymfocytů a expanzi CD8+ lymfocytů. Klinické konsekvence aktivace CD8+ lymfocytů nejsou známy. Přitom je známo, že v procesu aterogeneze hraje roli aktivace lymfocytů. Aktivace CD8+ lymfocytů byla popsána u HIV nemocných a u běžné populace s kardiovaskulárními komplikacemi. Údaje z registru ukazují na větší výskyt kardiovaskulárních komplikací u nemocných léčených rATG. Údaje z registru jsou ale zatíženy selekční chybou. Tato retrospektivní studie byla první, která studovala vliv ATG na výskyt kardiovaskulárních komplikací.

Autoři retrospektivně analyzovali kohortu 566 nemocných po transplantaci ledviny v letech 1993–2009 ve francouzském Besançonu. Všichni nemocní dostali sekvenční čtyřkombinaci, která sestávala z přípravků ATG-Fresenius S nebo Thymoglobuline (n = 347) nebo basiliximabu, anti-CD25 monoklonální protilátky. Udržovací imunosuprese sestávala z cyklosporinu (do roku 2001) a tacrolimu (od roku 2001), azathioprinu (do roku 2000), mykofenolát mofetilu (od roku 2000) a steroidů. Všichni nemocní obdrželi profylaxi valacyklovirem proti cytomegaloviru (CMV) po tři měsíce (mimo CMV séronegativní příjemce ledviny od CMV séronegativních dárců).

Kardiovaskulární komplikace byly definovány následovně: infarkt myokardu jako EKG změny nebo vlna Q na EKG a odpovídající zvýšení myokardiálních enzymů, revaskularizační výkon na koronárních tepnách (CABG nebo PTCA) nebo typická angina pectoris s abnormální koronarografií. Cévní mozková příhoda nebo cerebrovaskulární nemoc byly definovány jako krvácivá nebo nekrvácivá ověřená neurologickým vyšetřením, CT nebo MR, anebo provedení endarterektomie karotid. ICHDK byla definována angiograficky nebo přítomností revaskularizačního výkonu na dolních končetinách, amputace nebo klaudikace.

Autoři identifikovali během sledování 69 (12,2 %) kardiovaskulárních (KV) příhod. To odpovídá 18 příhodám na 1 000 pacientů za rok. Kumulativní incidence KV příhod byla vyšší u nemocných léčených ATG (14,7 % vs. 8,2 %; p = 0,03). V jednorozměrné analýze byly věk, KV příhody v anamnéze, diabetes před transplantací, hypercholesterolemie, infekce CMV, kouření a léčba ATG asociovány s výskytem KV příhod. Mladší věk pozitivně ovlivnil účinek ATG na KV příhody (HR 2,33). Mladší nemocní mezi 41 a 55 lety, kteří byli léčeni ATG, měli podobné riziko KV příhod jako dvacetiletí nemocní. Coxova regrese identifikovala věk, KV příhody v anamnéze, kouření a léčbu ATG jako nezávislé rizikové faktory KV onemocnění. U nemocných bez KV příhod v anamnéze, bez akutní rejekce a opožděného rozvoje funkce štěpu bylo riziko vzniku KV příhod po léčbě ATG významně zvýšeno. Během sledovaného období zemřelo 73 nemocných. Použití ATG nebylo spojeno s rizikem úmrtí.

V prvním roce sledování byly počty CD8+ lymfocytů podobné, rozdíl byly patrné po prvním roce, zatímco diferencovaných CD8+ buněk přibývalo, naivních CD8+ bylo u nemocných po léčbě

ATG méně. Cytomegalová nemoc jednoznačně potencovala vznik kardiovaskulárních komplikací po ATG. Podobný vztah byl zaznamenán u nemocných s replikací CMV po transplantaci. Nemocní, kteří neprodělali CMV nebo neměli replikaci CMV, měli riziko KV příhod v případě léčby ATG stejné jako pacienti bez ATG.

Tato studie tak prokázala, že riziko KV příhod je u nemocných po léčbě ATG oproti léčbě basiliximabem zvýšeno. Riziko KV příhod bylo po ATG dvojnásobné. Autoři rovněž předpokládají roli aktivace CD8+ lymfocytů v patogenezi ATG indukované aterosklerózy, která může být potencionována cytomegalovirovou infekcí.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*V poslední době se do popředí zájmu transplantologů dostávají biologické přípravky, které se používají jako indukční terapie před transplantací nebo nejčastěji v prvních dnech po transplantaci s cílem významně potlačit výskyt akutních rejekcí. Směrnice KDIGO pro léčbu nemocných po transplantaci ledviny z roku 2009 doporučují indukční léčbu biologickými přípravky všem nemocným s tím, že pro nemocné s vysokým imunologickým rizikem se doporučuje králičí antithymocytární globulin (KDIGO, 2009). Definice tohoto rizika je přitom poměrně široká, od použití ledvin od dárců s rozšířenými kritérii (dříve tzv. marginální dárci) po retransplantace a senzitizedované nemocné s přítomnými panel-reaktivními protilátkami. I když je biologická léčba doporučována všem nemocným, není tento postup z ekonomických důvodů ve většině transplantáčnických center uplatňován.*

*Bylo opakovaně potvrzeno, že u nemocných s vyšším rizikem je depleční králičí antithymocytární globulin (rATG) oproti basiliximabu účinnější v potlačení akutní rejekce (Brennan, 2006). Na druhou stranu u nemocných bez rizika rejekce mohou možné komplikace spojené s léčbou rATG převážit jeho prospěch, protože léčba rATG je spojena s vyšším výskytem infekcí a tumorů, především lymfoproliferací (Wagner, 2012). V čem spočívá úspěch depleční indukce s rATG? Indukce s rATG je spojena nejenom s deplecí efektorových T-lymfocytů, ale také s následnou repopulací supresivních regulačních T-lymfocytů (Treg) (Kryštůfková, 2012) a s významným dlouhodobým potlačením přirozené a adaptivní imunitní odpovědi ve štěpu (Gurkan, 2010). Tyto závěry byly učiněny na základě krátkodobých, většinou jednorozměrných imunologických studií, kdežto klinická data vycházejí z údajů z registru.*

*Indukční léčba s depleční protilátkou způsobí závažnou, avšak žádoucí lymfopenii, která ale navodí fyziologickou homeostatickou proliferaci lymfocytů. Výše uvedené čtenější zastoupení Treg je z pohledu tlumení alloantigenní imunitní odpovědi jistě žádoucí, avšak může do určité míry vysvětlovat častější výskyt lymfoproliferací po léčbě ATG. Překvapivé je i pozorování aktivace CD8+ lymfocytů po prvním roce po transplantaci. Zda je opravdu tato pozdní aktivace spojena se vznikem kardiovaskulárních komplikací nezávisle na cytomegalovirové nemoci, nemůžeme s jistotou říci.*

*Tato studie každopádně ukazuje na nová, dosud nepopsaná dlouhodobá rizika depleční indukční imunosuprese. Je ale třeba poznamenat, že indukční imunosuprese u imunologicky rizikových nemocných podstatně snižuje riziko rejekce, prodlužuje funkci transplantované ledviny. Protože dialyzační terapie a selhání ledvin jsou spojeny s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, je obtížné nyní soudit, zda máme naše nadšení pro indukční depleční imunosupresi mírnit. Domnívám se, že zatím nikoli. Máme ale u nemocných po indukci s ATG pátrat po známkách onemocnění srdce a cév a využívat všech dostupných profylaktických opatření.*

## **Literatura**

Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al.; for Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967–1977.

Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, et al. Immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant* 2010;10:2132–2141.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–155.

Kryštůfková E, Sekerková A, Stříž I, et al. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2576–2582.

Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012;72:671–683.