

Imunoglobulin degradující enzym umožní transplantaci HLA-inkompatibilním příjemcům

Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al.

IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. N Engl J Med 2017;377:442–453.

Ačkoliv je transplantace ledviny považována za metodu volby léčby nevratného selhání ledvin, je pro nemocné s vysokými hodnotami preformovaných anti-HLA protilátek těžko dostupná. Zhruba 30 % nemocných na čekací listině je senzitivizováno, což znamená, že mají přítomné cirkulující anti-HLA protilátky. Tito nemocní častěji nemohou nalézt vhodného dárce pro přítomnou imunologickou bariéru (pozitivní crossmatch) anebo u nich častěji dochází k protilátkami zprostředkované rejekci a v jejím důsledku pak k horšímu přežití transplantované ledviny v případě, kdy je transplantace provedena při negativním crossmatch, ale nemocní mají přítomné anti-HLA protilátky. V minulosti bylo provedeno několik pokusů, jak umožnit transplantaci ledviny těmto nemocným. Byly to desenzitizační strategie s použitím anti-CD20 monoklonální protilátky (rituximab), intravenózního imunoglobulinu (IVIG) a plazmaferézy. Navíc byly zavedeny detailnější testy k průkazu specifity protilátek a lepší definice rizika rejekce. Současná data svědčí pro prodloužení života nemocných podstupujících transplantaci ledviny za použití desenzitizační strategie proti nemocným léčeným jenom dialýzou. V současnosti dostupné strategie snižující množství anti-HLA protilátky sice transplantaci ledviny často umožní, ovšem nemocní jsou stejně ohroženi vyšším rizikem vzniku akutní a chronické humorální rejekce v důsledku tvorby protilátek po transplantaci. Neexistují tak dosud autoritami povolené léčebné postupy pro tento typ léčby.

Imunoglobulin G (IgG) degradující enzym původem ze *Streptococcus pyogenes* (IdeS) je rekombinantní proteáza *S. pyogenes* produkovaná bakterií *Escherichia coli*, která specificky štěpí všechny podtřídy lidských IgG. Imunoglobulin G degradující aktivita je přitom obecnou bakteriální strategií patogenních bakterií. Imunoglobulin G degradující enzym původem ze *S. pyogenes* hydrolyzuje lidský IgG na pozici Gly236 v dolním regionu těžkého řetězce imunoglobulinu. Tato aktivita je významná, protože Fc region imunoglobulinu je kritický pro interakci s Fc receptorem

a pro vazbu komplementu. To znamená, že proteolytická aktivita v této části IgG zabrání vzniku cytotoxicity způsobené IgG, ale rovněž i toxicity způsobené komplementem.

Tato práce popisuje kombinovaná data ze dvou separátních studií fáze I–II, které vyšetřovaly bezpečnost a účinnost IdeS u senzitivizovaných nemocných s cílem umožnit provedení jinak HLA-inkompatibilní transplantace ledviny. Studie byly provedeny Cedars-Sinai Medical Center v Los Angeles a na univerzitách ve švédské Uppsale a ve Stockholmu.

Úvodní část studie, která měla za cíl ověřit dávkování IdeS, byla provedena ve Švédsku a dvě následující studie, ve Švédsku a ve Spojených státech amerických, pak ověřily bezpečnost a účinnost IdeS aplikovaného před transplantací ledviny u vysoce imunizovaných nemocných s cílem redukovat nebo eliminovat dárcovsky specifické protilátky (DSA) a umožnit tak transplantaci od inkompatibilního dárce bez vzniku časně humorální rejekce. Medián panel-reaktivních protilátek byl 95 % (rozptyl 22–100 %). Do studie byli zařazeni nemocní nejen podle výše hodnoty protilátek, ale rovněž podle doby čekání na transplantaci a výskytu opakovaných pozitivních crossmatch před transplantací nebo podle přítomnosti DSA zabráňující provedení transplantace. Akceptace HLA-inkompatibilní transplantace po desenzitizačním protokolu byla již v minulosti při jiných studiích definována jako negativní komplement-dependentní (CDC) crossmatch, negativní crossmatch pomocí průtokové cytometrie (FACS crossmatch) anebo pozitivní FACS-T a FACS-B crossmatch s nízkým kanálovým posunem (< 250, ve většině českých transplantacích center se FACS crossmatch vyjadřuje jenom semikvantitativně). Nemocní ve Švédsku měli alespoň dvě DSA s průměrnou fluorescenční intenzitou (MFI) > 3 000. Osm nemocných ve Švédsku absolvovalo úvodní část hledající vhodnou dávku a ti nepodstoupili transplantaci ledviny. Celkem 25 nemocných (14 v USA a 11 ve Švédsku) pak transplantaci ledviny podstoupilo. Nemocní dostali IdeS v dávce 0,24 mg/kg (v USA)

a 0,25 mg/kg nebo 0,50 mg/kg (ve Švédsku). Imunoglobulin G degradující enzym původem ze *Streptococcus pyogenes* byl podán intravenózně čtyři až šest hodin před samotnou transplantací ledviny. Crossmatch a DSA byly sledovány v pravidelných intervalech po transplantaci. Nemocní ve švédské studii dostali jako indukci koňský ATG (Atgam) po dobu čtyř dnů po transplantaci. Tato protilátka není štěpena IdeS. Nemocní v americké studii dostali jako indukci alemtuzumab (Campath, 30 mg s.c.) čtyři dny po transplantaci. Jinak nemocní byli léčeni standardní imunosupresí (takrolimus, mykofenolová kyselina [MMF], steroidy). Všem nemocným byla podávána profylakticky antibiotika. Nemocní v americké studii dostali rovněž IVIG 2 g/kg ve dnech 7 a 14. Těmto nemocným byl podán rovněž rituximab ve dnech 14 a 21 v dávce 375 mg/m². Humanizované protilátky a IVIG byly podány v době delší, než je poločas působení IdeS, takovým způsobem, aby nedošlo k digesci protilátek.

Do studie bylo zařazeno osm senzitivizovaných nemocných čekajících na transplantaci ledviny a 25 vysoce senzitivizovaných nemocných před transplantací od zemřelého nebo žijícího dárce. Nemocní v americké studii měli delší dobu studené ischemie (19,9 h vs. 10,6 h), více opožděný rozvoj funkce štěpu (77 % vs. 11 %). U 22 z 25 nemocných byly přítomny DSA před transplantací, ale po transplantaci neměl nikdo z nemocných detekovatelné DSA. Analýza ukázala, že do šesti hodin po začátku infuze byly všechny IgG kompletně rozštěpeny na Fc a Fab fragmenty. Nová syntéza imunoglobulinů byla detekována po jednom až dvou týdnech. Snížení koncentrace IgG přetrvávalo

po 28 dní. Autoři zaznamenali kompletní inhibici C1q vázajících anti-HLA protilátek. Nebyl pozorován žádný vliv IdeS na počty periferních lymfocytů. Ve švédské studii nebyly koncentrace anti-HLA protilátek a dárcovsky specifických protilátek detekovatelné do 14. dne po transplantaci, následně již byla patrna novotvorba protilátek. V americké studii se silnější imunosupresí po transplantaci byla novotvorba protilátek menší.

U tří nemocných ve švédské studii došlo k akutní humorální rejekci druhý týden po transplantaci v souvislosti s novotvorbou protilátek. Šestiměsíční protokolární biopsie prokázaly minimální zánět u 9/11 nemocných. U sedmi nemocných v americké studii byl v biopsiích (okolo 4. měsíce) přítomen zánět a dva nemocní pak měli akutní humorální rejekci. Jeden nemocný v americké studii prodělal hyperakutní rejekci bezprostředně po revaskularizaci. Detailní testy ukázaly na přítomnost protilátek IgM a IgA reagujících s dárcovským endotelem, šlo o non-HLA protilátky. Tento štěp byl bezprostředně ztracen. V americké kohortě nebyly zaznamenány žádné závažné infekce, bakteriální ani virové. Ve švédské části studie pak měl jeden pacient protrahovanou replikaci polyoma BK viru a u jednoho nemocného byly zaznamenány přetrvávající myalgie.

Tato studie ukázala na významné snížení koncentrace IgG anti-HLA protilátek a dárcovsky specifických protilátek po aplikaci IdeS. Toto snížení umožnilo úspěšnou transplantaci u 24 z 25 nemocných. Přežití štěpů a nemocných bylo po dobu 1,5 roku od transplantace podobné v obou studiích.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Před více než 50 lety Terasaki a Russell popsali aloprotilátky jako hlavní imunologickou bariéru bránící úspěšné transplantaci. Protilátkami zprostředkovaná (tzv. humorální) rejekce (AMR) je v současnosti považována za hlavní příčinu dysfunkce a selhání funkce štěpu po transplantaci ledviny. Protilátky způsobují cévní poškození, které je buď akutní, nebo chronické, a může se manifestovat jako náhlá nebo progresivní dysfunkce štěpu. Rizikovými faktory pro vznik protilátkami zprostředkované rejekce jsou doba strávená na dialýze, opakovaná transplantace, předchozí senzitivizace HLA antigeny, přítomnost panel-reaktivních protilátek. Diagnostika AMR je možná na základě průkazu depozice složky C4d komplementu v peritubulárních kapilárách (PTC) a přítomnosti dárcovsky specifických protilátek. Existuje ale také poškození způsobené protilátkami proti non-HLA antigenům.

V léčbě AMR se dosud používají aferetické metody (převážně plazmaferézy, někdy i imunoabsorpce), intravenózní imunoglobuliny a rituximab; protokoly se ovšem stále liší centrem od centra. U rezistentních případů se může uplatnit bortezomib, ale ne všechna centra jej používají. Opět jde o off-

-label indikaci a nelze opomenout nežádoucí účinky spojené s touto léčbou. Všechny terapeutické postupy, které používáme v léčbě akutní AMR, neprošly testováním v randomizovaných klinických studiích, a jde tedy spíše o zkušenosti center nebo o doporučení panelu expertů než o medicínu založenou na důkazech.

V poslední době je pozornost věnována také prevenci vzniku humorální rejekce. Tu na jedné straně představují centry definovaná imunologická kritéria pro akceptaci nabídky dárce konkrétnímu příjemci a na druhé straně desenzitizační protokoly v peritransplantačním období. Kromě protokolů již uveřejněných na stránkách Postgraduální nefrologie je v poslední době věnována pozornost několika směrům. Nedávné klinické studie s ekulizumabem ukázaly, že ekulizumab není přínosem pro prevenci akutní protilátkami zprostředkované rejekce u HLA inkompatibilních transplantací ledvin a nezabrání ani opožděnému rozvoji funkce štěpu. V současnosti probíhají další klinické studie s blokátory komplementu (anti-C1), které je ale předčasné hodnotit (fáze II klinického zkoušení). Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 blokující

receptor pro interleukin 6 (IL-6R) se mimo jiné uplatňuje v T i B buněčné imunitní odpovědi proti alogennímu štěpu. V současnosti je kromě svých primárních indikací v revmatologii zkoušen také v desenzitizačních režimech u nemocných s anti-HLA protilátkami a v prevenci a léčbě chronické humorní rejekce, transplantační glomerulopatie. Posledním z testovaných přípravků je IdeS. Na světových kongresech se o tomto unikátním přípravku, štěpícím lidský imunoglobulin IgG, mluví již tři roky. První výsledky studií fáze I–II, které byly provedeny ve Švédsku a v Kalifornii, byly nedávno publikovány v *New England Journal of Medicine* a v detailu popsány výše. Je ale zatím velmi předčasné sdílet naznačený optimismus. Předně imunosuprese po transplantaci se v obou studiích značně lišila, v americké části dostali nemocní navíc rituximab a IVIG. Dále ne nepodstatná skupina nemocných

měla jenom malé množství anti-HLA protilátek a u nich lze očekávat výborné dlouhodobé výsledky. Tato studie tak vlastně zatím jenom ukázala, že IdeS je možno nemocným s anti-HLA protilátkami před transplantací podat, po dobu 14 dní jsou nemocní bez vlastních imunoglobulinů a funkce štěpu se rozvine. Otázku ohledně vzniku akutní nebo chronické rejekce v kohortě senzitizedovaných nemocných a otázku týkající se dlouhodobé bezpečnosti léčby s IdeS ale musí zodpovědět jiné, větší studie fáze II–III, s dobře definovanými vstupními kritérii a s definovanou imunosupresivní terapií.

Každopádně je povzbudivé, že ve stojatých vodách po-transplantační imunosuprese se začínají objevovat první pokusy, jak řešit problematiku takových nemocných, u kterých doporučení *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) selhávají.

LITERATURA

1. 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 Feb 15. doi: 10.1111/ajt.14228.
2. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016;374:940–950.