

Bortezomib není účinný v léčbě chronické humorální rejekce

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.

Chronická protilátkami zprostředkovaná rejekce (ABMR) transplantované ledviny představuje hlavní příčinu ztráty štěpu v dlouhodobém sledování. Její diagnostika je založena na detekci dárcovsky specifických anti-HLA protilátek a definovaných morfologických změn, především zánětu v mikrocirkulaci a nálezů depozitů C4d. ABMR je navíc spojena s unikátním genovou expresí, která ji odlišuje od ostatních typů poškození. Ačkoliv víme hodně o diagnostice a patologii ABMR, její léčba není dosud dostupná. Současné možnosti léčby se opírají o malá retrospektivní pozorování s využitím intravenózního imunoglobulinu (IVIG), rituximabu, eculizumabu a blokády interleukinu 6 (IL-6). Robustní data ale chybějí. Bortezomib je inhibitor proteazomu a je indikován k léčbě mnohočetného myelomu. Bortezomib cílí na plazmatické buňky sekretující protilátky a v některých centrech bývá využíván v léčbě akutní humorální rejekce. Dosud nebyla provedena randomizovaná studie, která by prokázala bezpečnost a účinnost bortezomibu v léčbě humorální rejekce. V této placebem kontrolované prospektivní randomizované studii s názvem BORTEJECT (Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection Trial) byl zkoumán účinek bortezomibu na průběh pozdní, chronické ABMR u nemocných s dárcovsky specifickými protilátkami (DSA). Cílem bylo prokázat rozdíly v poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR). Sekundárními cíli byl vývoj DSA, fenotyp rejekce a eGFR za dva roky po léčbě bortezomibem. V první fázi studie bylo průřezově vyšetřeno 1 165 nemocných po transplantaci ledviny a u 741 nemocných byla zkoumána přítomnost anti-HLA protilátek. V 53 % případů byla prokázána přítomnost anti-HLA protilátek. Sto jedenáct (15 %) testovaných nemocných pak mělo potvrzenou přítomnost dárcovsky specifických protilátek a 86 nemocných podstoupilo protokolární biopsii. Pro vstup do druhé fáze studie bylo nutné prokázat DSA I. nebo II. třídy a rovněž histologické známky chronické ABMR (glomerulitida, kapilaritida, transplantární glomerulopatie, C4d pozitivita a změny typické pro ABMR v elektronové mikroskopii). Pouze 45 nemocných splnilo vstupní kritéria pro druhou fázi studie a byli randomizováni v poměru 1 : 1

k léčbě dvěma cykly bortezomibu, každý cyklus sestával z podání 1,3 mg/m² 1., 4., 8. a 11. den. Jako antivirovou profylaxi nemocní užívali valacyklovir 500 mg denně po dobu tří týdnů od začátku léčebného cyklu. Nemocní v kontrolní skupině dostali placebo v infuzi a placebo v tabletách. Všem nemocným byla upravena udržovací imunosuprese tak, aby se zvýšilo dávkování inhibitorů kalcineurinu, a všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem (MMF) a steroidy. Nemocní byli sledováni po dobu dvou let.

Sedmnáct nemocných podstoupilo v minulosti peritransplantační imunoabsorpce kvůli přítomným DSA před transplantací, u 34 nemocných byly prokázány anti-HLA protilátky II. třídy, většinou to byly anti-DQ protilátky. Čtrnáct nemocných mělo histologické známky akutní/aktivní ABMR a 28 nemocných chronickou/aktivní ABMR. Pokles eGFR v obou skupinách byl podobný, a nebylo tak dosaženo statistického rozdílu (–4,7 vs. –5,2 ml/min/1,73 m²). Rozdíly nebyly pozorovány ani v dalších ukazatelích funkce štěpu. Během 24 měsíců selhala funkce štěpu u tří nemocných ve skupině s bortezomibem a u jednoho s placebem. V druhém roce studie zemřeli dva nemocní v intervenované skupině, jeden kvůli sepsi již na dialýze a druhý z neznámé příčiny. Statistické rozdíly v přežití štěpu a nemocných nebyly jinak pozorovány. Mezi skupinami rovněž nebyl pozorován rozdíl v procentuální změně dárcovsky specifických protilátek. U osmi nemocných byl pozorován pokles hodnot DSA pod průměrnou fluorescenční intenzitu (MFI) 1 000, u pěti nemocných v léčené skupině a u tří nemocných v kontrolní skupině. U dvou nemocných v léčené skupině dokonce došlo k vytvoření *de novo* protilátek DSA. Osmatřicet nemocných podstoupilo protokolární biopsie ve 24. měsíci. Rovněž nebyly pozorovány rozdíly mezi skupinami v jednotlivých histologických nálezech.

Nežádoucí účinky byly častější ve skupině léčené bortezomibem, ale rozdíly nebyly statisticky významné. Kvůli nežádoucím účinkům nedostali tři nemocní uvažovanou dávku bortezomibu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly nauzea a průjem. U čtyř nemocných ve skupině s bortezomibem se vyvinula periferní neuropatie a stej-

nou komplikaci měli dva nemocní v kontrolní skupině. Malignity se během dvou let objevily po dvou případech v obou skupinách. Stupeň anémie, trombocytopenie a leukopenie byly signifikantně výraznější v léčené skupině.

Tato studie prokázala, že léčba pozdní protilátkami zprostředkované rejekce bortezomibem není účinná ve smyslu zpomalení progresy dysfunkce štěpu, a naopak, že léčba s bortezomibem je spojena s nežádoucími účinky.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Léčba chronické protilátkami zprostředkované rejekce (ABMR) není dosud k dispozici. Bortezomib, inhibitor proteazomu, který významně redukuje počty plazmatických buněk jako zdroje anti-HLA protilátek, bývá v mnoha centrech využíván v léčbě akutní ABMR nebo v léčbě refrakterní akutní ABMR.¹ Je třeba poznamenat, že kromě léčby bortezomibem jsou v této indikaci aplikovány další terapeutické přístupy, jako jsou aferetické metody, IVIG a anti-CD20 monoklonální protilátka – rituximab. Není tak jasné, jaký je samotný přínos inhibice proteazomu, a dosud nebyly provedeny žádné randomizované a kontrolované studie, které by ukázaly na bezpečnost a účinnost takového přístupu. Komentovaná studie, která byla uskutečněna ve Vídni, si vzala za cíl nikoliv léčbu akutní ABMR, nýbrž léčbu chronické ABMR. Zatímco akutní ABMR vzniká časně po transplantaci u senzitizedovaných nemocných s přítomnými dárcovskými specifickými anti-HLA protilátkami, chronická ABMR je zapříčiněna buď de novo DSA vznikajícími později po transplantaci v důsledku nedostatečné expozice imunosupresiv, nebo jako důsledek předchozí akutní ABMR. Tato heterogenita byla obsažena i ve vídeňském souboru nemocných. Zatímco v případě akutní ABMR u senzitizedovaných nemocných bývá pozorován terapeutický úspěch, v případě de novo tvorby DSA tomu tak není.² Na druhou stranu je třeba poznamenat, že pro přiro-

zený průběh chronické ABMR je typický dlouhodobý průběh s postupným poklesem eGFR, proteinurií a hypertenzí, tedy klasickými atributy progresy chronického onemocnění ledvin. Také v případě Vídeňské studie stojí za pozornost velmi pomalá progresy dysfunkce štěpu v obou skupinách, včetně kontrolního ramene, kde došlo během dvou let ke ztrátě jenom jednoho štěpu. Proto by v budoucnu měla být věnována pozornost pouze pacientům s rychlejší progresí dysfunkce štěpu než těm ostatním, u kterých je snaha medikamentózně ovlivnit pomalou progresi chronické rejekce spojena s neakceptovatelnými nežádoucími účinky, které zhoršují kvalitu života nemocných. V případě komentované studie je ale obtížné se k nežádoucím účinkům bortezomibu vyjádřit, protože v intervenované skupině byl podáván navíc valacyklovir se známými myelotoxickými účinky.

Tato studie neodpověděla na otázku, zdali je bortezomib účinný v léčbě časně akutní ABMR a jaká je jeho role v multimodálním terapeutickém postupu. Nyní ale díky rigorózní Vídeňské studii víme, že bortezomib sám o sobě není vůbec účinný v léčbě chronické ABMR. Multimodální terapeutický přístup (kombinace PP/IVIG, anti CD20 ± bortezomib) nebo nové terapeutické možnosti (Ides, anti-IL6) léčby akutní nebo chronické ABMR by tak měly být předmětem budoucích klinických studií.

LITERATURA

1. Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, Woodle ES. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Int* 2012;81:1067–1074.
2. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1912–1923.