

Znamená studie TRANSFORM opravdu transformaci našeho pohledu na imunosupresi po transplantaci ledviny?

Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al.; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation.

J Am Soc Nephrol 2018;29:1979–1991.

Navzdory zvýšení jednoletého přežití ledvinných štěpů jsou dlouhodobé výsledky neuspokojivé a jeden ze čtyř pacientů se vrací na dialýzu do pěti let po transplantaci. Několik studií prokázalo, že nejčastější příčinou selhání štěpů v dlouhodobém sledování je protilátkami zprostředkovaná rejekce, zejména u pacientů, kteří neprokazují compliance s léčebným režimem. V nedávno publikované studii Staggala a spol. na velké kohortě pacientů, kteří podstoupili biopsii štěpu během deseti let, byly nejčastějšími nálezy arteriální hyalinóza a glomeruloskleróza, tedy poškození spojená s expozicí inhibitorům kalcineurinu (CNI) stejně tak jako s humorální rejekcí. Transplantační glomerulopatie byla přítomna pouze u 12 % pacientů. Zdá se tedy, že u některých pacientů by svoji roli mohla hrát nefrotoxicita CNI.

Výhodou inhibitorů savčích receptorů pro rapamycin (mTOR) (sirolimus, everolimus) je jejich menší nefrotoxicita, antiproliferační účinky a potlačení virové replikace. Používání inhibitorů mTOR v praxi prakticky ustalo, především pro jejich četné nežádoucí účinky, sníženou imunosupresivní účinnost oproti CNI. Studie TRANSFORM (Advancing renal TRANSplant eFficacy and safety Outcomes with an eveRoliMus-based regimen) využila zkušeností z předchozích dvou dekád a přišla s hypotézou, že léčba s inhibitory mTOR spolu s redukcí dávky CNI je noninferiorní ke stávajícímu léčebnému režimu založenému na indukci (jak basiliximabem, tak králíčím antithymocytárním globulinem [rATG]) a na léčbě s CNI, mykofenolovou kyselinou a steroidy.

TRANSFORM je randomizovaná, otevřená studie o dvou ramenech u pacientů ze 186 transplantačních center a 42 zemí. Byli zařazeni nemocní podstupující první nebo druhou transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce (pouze dárce se smrtí mozku), pokud nebyla příčinou selhání štěpů rejekce. Nebyli zařazeni nemocní ve vysokém riziku rejekce. Zařazování do studie bylo takové, aby nakonec bylo více než 50 % transplantací od dárců žijících a méně než 20 % bylo léčeno s cyklosporinem A. Pacienti byli randomizová-

ni do 24 hodin po transplantaci v poměru 1 : 1 k léčbě standardním režimem nebo standardním režimem v kombinaci s everolimem, v případě kombinace s takrolimem byla úvodní dávka everolimu $2 \times 1,5$ mg, v případě cyklosporinu pak byla dávka everolimu $2 \times 0,75$ mg, cílové koncentrace everolimu byly po celou dobu studie 3–8 ng/ml. Cílová koncentrace takrolimu dosahovala 4–7 ng/ml v prvních dvou měsících a 2–5 ng/ml v měsících 3–6 a 2–4 ng/ml později. Odpovídající cílové koncentrace cyklosporinu A (CsA) pak byly 100–150, 50–100 a 25–50 ng/ml. V kontrolním rameni byla umožněna léčba jak mykofenolát mofetilem, tak mykofenolátem sodným a jejich dávky bylo možno snižovat v případě léčby s takrolimem od druhého měsíce. Koncentrace takrolimu v kontrolním rameni dosahovaly 8–12, 6–10 a 5–8 ng/ml ve stejných časových úsecích, koncentrace CsA byly 200–300, 150–200 a 100–200 ng/ml. Minimální dávka prednisonu byla 5 mg/den.

Primárním složeným cílovým ukazatelem ve studii byla biopsicky potvrzená akutní rejekce nebo odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 50 ml/min/1,73 m² v roce po transplantaci.

Do studie bylo zařazeno 2 037 nemocných v období od prosince 2013 do ledna 2016. Po 12 měsících bylo léčeno studijním režimem 72,1 % ve skupině s everolimem a 81 % ve skupině s kyselinou mykofenolovou (MPA). Třiaosmdesát procent nemocných obdrželo indukci s basiliximabem. Cílové koncentrace takrolimu byly během sledovaného období na horní hranici doporučeného rozmezí v případě ramene s everolimem, zatímco uvnitř definované hranice se pohybovaly v případě ramene s MPA. Skupina s everolimem byla noninferiorní ke skupině s MPA v primárním cílovém ukazateli studie, jeho incidence byla 48,2 % vs. 45,1 %. Hranice pro noninferioritu byla definována na 10 %. V případě podskupiny s takrolimem činil výskyt primárního cílového ukazatele 47,8 % vs. 44,7 %, v menší skupině s cyklosporinem to bylo 51,5 % vs. 47,3 %. V případě indukce s rATG byl výskyt cílových ukazate-

lů nižší než ve skupině s basiliximabem (42,7 % vs. 49 % ve skupině s everolimem). Výskyt rejekce byl ve skupině s takrolimem 10 % při kombinaci s everolimem a 8,3 % v případě kombinace s MPA. Při léčbě s cyklosporinem byl výskyt rejekcí 26,1 % vs. 14 %. Pochopitelně byl výskyt rejekcí nižší u nemocných s indukcí rATG. Ztráty štěpu se vyskytly u 3,2 %, respektive u 2,6 % nemocných.

Funkce štěpu byla rovněž podobná v obou skupinách, 53 ml/min (everolimus) vs. 54,4 ml/min (MPA). Zhruba v polovině případů byly vyšetřeny antiHLA protilátky po transplantaci, nebyly pozorovány žádné rozdíly na počátku a na konci studie. Akutní, protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytla u 7,8 % vs. 5,8 %, rozdíly nebyly

statisticky významné. Přerušení podávání studijní medicíny kvůli nežádoucím reakcím bylo zaznamenáno u 23 % nemocných v everolimové skupině a 11,9 % ve skupině s MPA. Nežádoucí účinky medicíny se v obou ramenech lišily, infekce byly méně časté v everolimovém rameni, rozdíly byly dány nižším výskytem virových infekcí (17 % vs. 29 %). Proteinurie byla vyšší v everolimové skupině jenom do čtvrtého týdne, následně byla v obou skupinách podobná. Hyperlipidemie byla častější v everolimové skupině.

Tato studie tak prokázala podobnost obou režimů v dosažení primárního cílového ukazatele, akutní rejekce nebo snížené funkce štěpu na konci prvního roku po transplantaci.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie TRANSFORM je největší studií, která byla u nemocných po transplantaci ledviny provedena. Její výsledky byly tedy s napětím očekávány. Především proto, že léčba inhibitory mTOR, sirolimem a everolimem, není mezi transplantology příliš populární, především kvůli nežádoucím účinkům a slabé imunosupresivní účinnosti, což je důvod, proč jsou používány u ne více než 5 % pacientů. Výsledky potvrdily noninferioritu režimu CNI s everolimem. Hranice noninferiority ale byla stanovena na pohodlných 10 %, rozdíl byl jenom 3 %. Za zásadní problém je možno považovat nedodržení nízkých koncentrací takrolimu v everolimové skupině, nemocní ve skutečnosti užívali dávky vyšší, podobně jako v „klasické“ studii Symphony, která významně ovlivnila naši recentní praxi.¹ Rovněž 50% zastoupení transplantací od žijících dárců určitě minimalizovalo významné peritransplantační poškození štěpu a snížilo riziko rejekce. Závěry studie lze proto stěží generalizovat pro běžnou a většinovou populaci nemocných podstupujících transplantaci ledviny od staršího kadaverózního dárce. Za poznámku stojí i dvě další pozorování. Studie ukázala na vyšší výskyt akutní rejekce u nemocných léčených cyklosporinem A a na její nižší výskyt u nemocných s indukcí rATG. I když se tomuto tématu autoři v diskusi příliš nevěnují a jistě jde o menší soubor (zhruba 20 % v obou případech), podrobnější subanalýza by

jistě stála za úvahu. Výsledky totiž ukazují na zjevnou inferioritu cyklosporinu a indukce s basiliximabem, alespoň co se týče výskytu rejekce. Autoři překvapivě nepozorovali rozdíly v novotvorbě dárcovsky specifických protilátek. Předchozí studie tomuto fenoménu v případě léčby s everolimem nasvědčovaly.² Jistě je ale 12měsíční sledování krátké a na další analýzy této velké studie si ještě budeme muset počkat. Dalším zajímavým poznatkem ze studie je spektrum nežádoucích účinků. Protivirové působení inhibitorů mTOR je dobře známo in vitro, data ze studie TRANSFORM také potvrzují nižší výskyt cytomegalovirové (CMV) nemoci, ale rovněž i polyoma BK virové nefropatie. Nesmíme však zapomenout na fakt, že nemocní v everolimovém rameni byli léčeni nižšími dávkami takrolimu (pro známou interakci na vazebném proteinu), takže také mohli být vystaveni nižší imunosupresi. Bohužel nemáme věrohodné nástroje, jak tento rozdíl změřit. Za zmínku stojí i další, známé nežádoucí účinky everolimu a celkový počet nemocných, kteří nedokončili 12 měsíců na definované medicíny, opět vyšší v případě everolimu. Lze tak uzavřít, že nehledě na robustnost dat poskytnutých studií TRANSFORM a na fakt, že léčba everolimem byla lépe tolerována než v předchozích studiích, stěží lze v jejich výsledcích očekávat „transformaci“ recentní imunosupresivní praxe u nemocných po transplantaci ledviny.

LITERATURA

1. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–2575.
2. Grimbert P, Thaunat O. mTOR inhibitors and risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now? *Transpl Int* 2017;30:647–657.