

Současné možnosti imunoprese po transplantaci ledviny

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Přežití transplantované ledviny závisí mimo jiné na podávané imunopresi. Všem nemocným je doporučeno podávat indukční imunopresi s basiliximabem a nemocným v riziku rejekce s králičími antithymocytárními globuliny. Jako udržovací léčbu většina nemocných dlouhodobě užívá takrolimus v kombinaci s přípravky z mykofenolové kyseliny a s malou dávkou kortikosteroidů. Belatacept, inhibitor kostimulačního signálu, se doposud v udržovací léčbě používá výjimečně. V případě rejekcí je léčba založena buď na odstraňování protilátek, nebo na účinné depleci lymfocytů. Nové trendy v imunopresi budou zaměřeny na inovativní blokádu komplementové kaskády a blokádu interleukinu 6 s cílem omezit vznik chronické rejekce.

KLÍČOVÁ SLOVA: basiliximab – imunoprese – rATG – rituximab – transplantace

Úvod

Úspěšná transplantace závisí především na dvou faktorech, a to na chirurgickém zákroku jako takovém (myslí se tím především zkušenost chirurga) a na potlačení rejekce štěpu imunopresivní léčbou. Přitom riziko rejekce je dáno především faktory imunologickými (větší míra neshody v HLA systému, přítomnost dárcovsky specifických protilátek, heterologní imunita, špatná adherence k terapii vedoucí k poddávkování medikace), ale do určité míry i neimunologickými faktory (preexistující morfolická léze štěpu, delší doba studené ischemie, ledvina odebraná od dárce se smrtí oběhu, opožděný rozvoj funkce štěpu). Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin se v posledních dekádách zlepšily, alespoň v řadě evropských center. Je dobře možné, že se tak stalo v důsledku změny akceptací některých dárců, změnou alokačních pravidel, zvýšením podílu transplantací od žijících dárců a rovněž zlepšenými imunopresivními protokoly. Cílem tohoto „minireview“ je diskutovat právě nejnovější možnosti imunoprese u nemocných po transplantaci ledviny.

Indukční imunoprese

Cílem indukční imunoprese je zabránit rejekci štěpu v počátečním období, především u nemocných ve vysokém imunologickém riziku.¹

Králičí polyklonální protilátky proti T lymfocytům (králičí antithymocytární globuliny, rATG) způsobí depleci T lym-

focytů v periferní krvi i ve štěpu. Tento režim je vyhrazen pro nemocné ve vysokém imunologickém riziku (předchozí transplantace, vysoká frekvence anti-HLA protilátek). Mechanismus účinku ATG spočívá především v depleci T lymfocytů. Současné režimy používají rATG po dobu 3–7 dní pro profylaxi rejekce² anebo pro terapii rejekcí rezistentních k léčbě kortikosteroidy či vaskulárních rejekcí. Nedostatečná specifita a velká účinnost způsobující až týdny trvající thymocytární depleci v periferní krvi zvyšuje riziko vzniku oportunních infekcí a malignit v delším odstupu od léčby. V současné době jsou k dispozici králičí přípravky Thymoglobulin a Grafalone. Jejich dávkování je 1,0–1,5 mg/kg/den u přípravku Thymoglobulin, respektive 3–5 mg/kg/den v případě přípravku Grafalone. Oba přípravky se různí svým výrobním postupem, a proto se dávky liší.

V USA je králičí antithymocytární globulin (rATG) používán až u 60 % všech transplantací ledvin, a to z důvodů dalšího snížení výskytu akutních rejekcí, plánovaného vysazení kortikosteroidů anebo minimalizací léčby inhibitory kalcineurinu (CNI). V ČR se rATG používá u nemocných se zjevným rizikem vzniku rejekce, což představují opakované transplantace, senzitivace (přítomnost anti-HLA protilátek) a použití ledvin od starších dárců. rATG se stále používají pro léčbu zvláště závažných rejekcí, kde samotné podání pulsů methylprednisolonu nestačí.

V případě nesnášenlivosti nebo neúčinnosti rATG lze ve zcela výjimečných případech použít monoklonální pro-

tilátku anti-CD52 (Campath-1H, *alemtuzumab*). Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD52, glykoproteinu, který exprimují cirkulující mononukleární buňky včetně T i B lymfocytů a NK buněk. Tato monoklonální protilátka má silné depleční účinky na cirkulující lymfocyty. Je třeba poznamenat, že alemtuzumab nemá oficiální indikace mimo hematologii a v současné době je jeho dostupnost v Evropě velmi omezená, v ČR je jej možno podat v rámci specifického léčebného programu.

Monoklonální protilátka proti B lymfocytům (anti-CD20, *rituximab*) se v současnosti uplatňuje v režimech potlačujících humorální rejekci (při plánované transplantaci ledviny od žijícího dárce s inkompatibilní krevní skupinou nebo při přítomnosti anti-HLA protilátek před transplantací, které jinak transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce vylučují). Rituximab se v transplantacích podává v jedné nebo dvou dávkách po 375 mg/m². Je třeba poznamenat, že tento přípravek není registrován pro transplantaci léčbu a používá se v centrech zaměřených na léčbu rizikových pacientů.

Indukce s *monoklonální protilátkou* proti znaku CD25 – receptoru pro interleukin 2 (IL-2) (*basiliximab*) se používá jako posílení udržovací imunosuprese u ostatních nemocných.¹ Basiliximab je rekombinantní chimérická monoklonální protilátka mířená proti α -peptidovému řetězci receptoru pro IL-2 na povrchu aktivovaných T lymfocytů. Basiliximab tak blokuje proliferaci T lymfocytů. Poznatky z metaanalýz hovoří o tom, že přidání basiliximabu do imunosupresivního režimu sníží výskyt akutních rejekcí do šestého měsíce po transplantaci, ale dlouhodobé výsledky (> 12 měsíců po transplantaci) zůstávají podobné.³ V prospektivní mezinárodní studii u nemocných v riziku rejekce byl výskyt akutní rejekce a rejekce rezistentní k léčbě kortikosteroidy vyšší ve skupině s basiliximabem oproti rATG.⁴

Udržovací imunosuprese

Cílem udržovací imunosuprese je profylaxe akutní rejekce. Jednotlivá imunosupresiva se kombinují, nejčastěji v trojkombinaci. Vždy jsou alespoň zpočátku přítomny *inhibitory kalcineurinu* (recentně výhradně *takrolimus*, v minulosti *cyklosporin A*), které jsou oprávněně považovány za základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích.⁵ Tato léčiva se většinou kombinují s přídatným imunosupresivem (nejčastěji mykofenolát mofetil nebo entericky potažený mykofenolát sodný) a s kortikosteroidy. Imunosupresiva se kombinují proto, aby byly zasaženy různé úrovně imunitní odpovědi a aby se jednotlivé léky mohly podávat v takových nízkých dávkách, které nezpůsobí nežádoucí účinky. Dávky imunosupresiv se postupně snižují a v případě nežádoucích účinků (nejčastěji při myelotoxicitě nebo opakovaných infekcích) se trojkombinace mění na dvojkombinaci, nebo dokonce na monoterapii. Přídatná imunosupresiva je možno měnit podle výskytu nežádoucích účinků, stejně tak lze podle nežádoucích účinků zaměnit jeden kalcineurinový inhibitor za druhý.

Účinek inhibitorů kalcineurinu, takrolimu a cyklosporinu A, spočívá hlavně v inhibici syntézy interleukinu 2. Takrolimus a cyklosporin A se vyznačují úzkým terapeutickým oknem a významnými interindividuálními rozdíly v biologické dostupnosti. Takrolimus se podává ihned po nástupu peristaltiky, úvodní dávky jsou 0,2 mg/kg v jedné dávce⁶ nebo ve dvou dávkách s tím, že úvodní údolní koncentrace takrolimu odebrané před ranní dávkou jsou doporučovány mezi 10–15 ng/ml. V delším časovém úseku po transplantaci mají být údolní koncentrace nižší – 5–7 ng/ml. Nedávno byla uvedena na trh nová formulace takrolimu, LCP-tacro, která se podává jednou denně a má lepší biologickou dostupnost a stejné výsledky jako původní formulace takrolimu. Podává se v dávkách přibližně o 30 % nižších k dosažení stejné plazmatické koncentrace takrolimu.⁷ Ukazuje se, že nemocní, kteří vyžadují vysoké dávkování takrolimu (pro svoji genetickou výbavu, index koncentrace/dávka je u nich < 1), mohou mít užitek právě z tohoto přípravku. Důvodem pro zavedení přípravků podávaných jednou denně bylo prokazatelné zlepšení adherence nemocných k léčbě.

Léčba s takrolimem je spojena s významně vyšším rizikem nově vzniklého diabetes mellitus po transplantaci ledviny, často je rovněž zaznamenána neurotoxicita. Na druhou stranu je léčba s cyklosporinem A spojena s vyšším výskytem nefrotoxicity, hyperlipidemií, hypertenze a hyperurikemie. Cyklosporin A je považován za slabší imunosupresivum, a proto se již používá minimálně. Nedávno provedené studie prokázaly, že není možno bezpečně eliminovat takrolimus z terapie, aniž by se nezvýšila rizika novotvorby dárcovsky specifických protilátek a chronické rejekce.

Mykofenolát mofetil (MMF) se rychle stal standardním imunosupresivním lékem, který ve svých indikacích nahradil azathioprin. Řada studií totiž prokázala, že jeho zavedení bylo oproti azathioprinu spojeno se signifikantním snížením výskytu akutní rejekce a s prodloužením přežití transplantovaných ledvin. MMF je ester mykofenolové kyseliny, která jako antimetabolit inhibuje syntézu enzymu nezbytného k *de novo* syntéze purinů během buněčného dělení. Obvyklé dávkování je od 250 mg do 1,0 g dvakrát denně podle míry rizika rejekce a tolerance léčby pacientem. Hlavními nežádoucí účinky léčby MMF jsou gastrointestinální komplikace a myelotoxická. MMF nemůže být podáván těhotným pacientkám pro svou prokázanou teratogenitu.

Kortikosteroidy představují základní léky pro udržovací i antirejekční imunosupresi. Účinek kortikosteroidů spočívá v kombinaci protizánětlivých a imunosupresivních účinků. Řada transplantacích center vyčleňuje kortikosteroidy z imunosupresivního režimu s cílem omezit jejich nežádoucí účinky. Hlavní indikací pro režim bez kortikosteroidů jsou transplantace u dětí, u dospělých nemocných s chronickou hepatitidou C nebo s výraznou obezitou. Na druhou stranu, někteří nemocní reagují na pozdní vysazení kortikosteroidů rejekcí. Kortikosteroidy by neměly

být vysazovány u nemocných po opakovaných transplantacích, s anamnézou glomerulonefritidy, ve vysokém imunologickém riziku. Dnes jednoznačně víme, že léčba na úvod zcela bez kortikosteroidů je spojena s vyšším výskytem rejekce,⁸ tudíž zbývá vyřešit zdánlivě jednoduchou otázku: u koho a kdy je možno bezpečně kortikosteroidy vysadit.

Sirolimus a *everolimus* (derivát sirolimu) jsou makrolidová imunosupresiva a vzhledem k mechanismu jejich účinku jsou označovány jako inhibitory savčích receptorů pro rapamycin (mTOR). Jsou to antiproliferačně působící látky. Četné nežádoucí účinky a slabá imunosupresivní schopnost inhibitorů mTOR omezily jejich rozšíření. V minulosti byly snahy používat inhibitory mTOR u nemocných s anamnézou malignity (především renálního a kožního karcinomu), protože kromě své slabé imunosupresivní aktivity zpomalují růst některých nádorů. Nedávno byly publikovány výsledky velké studie porovnávající kombinační léčbu CNI s everolimem oproti MMF. Výsledky v prvním roce svědčí pro podobnou funkci transplantované ledviny. Zdá se, že hlavní předností těchto přípravků jsou protivirové účinky, a některá centra je proto začala používat u nemocných ve zvýšeném riziku cytomegalovirové infekce a polyomavirové nefropatie.⁹

Belatacept (Nulojix) je jediným lékem, který se v posledních letech dostal od klinického hodnocení až ke klinické praxi. Jedná se o fúzní protein CTLA-4, který blokuje kostimulační signál v aktivaci T lymfocytů. Belatacept je alternativou k inhibitorům kalcineurinu a je určen pro dlouhodobou imunosupresivní léčbu. Výsledky studie¹⁰ ukázaly na poněkud vyšší výskyt akutních rejekcí, ale na lepší renální funkci během sledování, navíc léčení nemocní měli nižší krevní tlak a hyperlipidemii. Jeho výhodou je parenterální aplikace v měsíčních intervalech, což znamená i 100% adherenci nemocných. V poslední době se zdá, že si belatacept nachází místo v léčbě nemocných, kteří netolerují takrolimus nebo cyklosporin A. Bohužel na trhu v ČR belatacept zatím není běžně dostupný a jeho výroba je omezena. Je možné, že podobné přípravky určené k subkutánní aplikaci si svoje místo v budoucnu najdou.

Antirejekční terapie

Antirejekční terapie by se měla používat, vzhledem ke svým nežádoucím účinkům, vždy se znalostí histologického nálezu, který je rozhodující pro zvolení optimální léčby. V případě biopsicky ověřené akutní celulární rejekce se používají opakované pulsy methylprednisolonu, v případě rezistence rejekce ke steroidům se používá rATG. Vaskulární rejekce jsou rovněž většinou léčeny s rATG. Akutní humorální rejekce se léčí kombinací plazmaferéz a intravenózních globulinů, alternativně je možno použít imunoabsorpce. Intravenózní imunoglobuliny velmi efektivně blokují humorální imunitní odpověď po transplantaci. Používají se spolu s aferetickými metodami buď u nemocných před transplantací při pozitivitě dárcovsky specifických anti-HLA protilátek (desenzitizační terapie), anebo po transplantaci ledviny při profylaxi anebo léčbě akutní protilátkami zprostředko-

vané rejekce. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) se při léčbě humorální rejekce používají v dávkách 0,2–0,5 g/kg. V případě desenzitizačních protokolů se v některých centrech používají dávky 2 g/kg. V řadě center se protilátkami zprostředkovaná rejekce léčí od počátku rovněž *rituximabem*. Proteazomový inhibitor *bortezomib* se používá vzácně v případě refrakterních humorálních rejekcí. Pro jeho četné nežádoucí účinky je třeba jeho indikace pečlivě zvážit. Nedávná studie ovšem ukázala, že tento postup není účinný v případě chronické humorální rejekce.¹¹

Experimentální imunosuprese

Ekulizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti C5 složce komplementu. Po transplantaci ledviny je indikován v prevenci a léčbě rekurence trombotické mikroangiopatie při atypickém hemolyticko-uremickém syndromu (aHUS). Nedávné klinické studie s ekulizumabem ukázaly, že ekulizumab není přínosem pro prevenci akutní protilátkami zprostředkované rejekce u HLA inkompatibilních transplantací ledvin ani nezabrání opožděnému rozvoji funkce štěpu.

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka blokující receptor pro interleukin 6 (IL-6). 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 humorální rejekce – transplantační glomerulopatie. Jedná se ale teprve o informace z klinického výzkumu,¹² v praxi se tento přípravek zatím, a to ani off-label, nepoužívá. S velkými nadějemi je očekávána nová klinická studie s *klazakizumabem*, monoklonální protilátkou blokující IL-6, v léčbě chronické aktivní protilátkami zprostředkované rejekce, která je dosavadními terapeutickými přístupy neovlivnitelná.

Imunoglobulin G-degradační enzym *Streptococcus pyogenes* (*IdeS*) je enzym, který specificky štěpí IgG, a je tak možno inaktivovat patogenní IgG. Degradace IgG navozená *IdeS* tak může představovat nové směry léčby některých onemocnění, a to včetně transplantačních indikací, především u senzitizedovaných nemocných s anti-HLA protilátkami.¹³

Závěr

Současná imunosuprese poskytuje výborné krátkodobé výsledky. Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin jsou však ovlivněny i dalšími faktory, především senzitivací před transplantací a po transplantaci, kvalitou dárcovského orgánu, schopností pacienta dodržovat stanovený léčebný režim. U nás zapomenutým faktorem ovlivňujícím výsledky transplantací jsou samozřejmě i zkušenosti celého transplantačního týmu, zdaleka totiž nejde jenom o nefrologii. I když nemáme k dispozici nové přípravky, máme před sebou nové výzvy, především otázku, jak ovlivnit chronickou rejekci, jak léčit starší nemocné a jak lépe definovat a stratifikovat rizika potransplantačních komplikací.

LITERATURA

1. 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–S157.
2. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, et al.; Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. *Transplantation* 2012;94:331–337.
3. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, et al. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;326:789–793.
4. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967–1977.
5. 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.
6. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
7. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, et al.; Envarsus study group. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant* 2014;14:2796–2806.
8. Mourad G, Glyda M, Albano L, et al.; Advagraf-based immunosuppression regimen examining new onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients (ADVANCE) study investigators. Incidence of Posttransplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression With 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2017;101:1924–1934.
9. 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.
10. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al.; Belatacept Study Group. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–781.
11. 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.
12. 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;17:2381–2389.
13. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:442–453.