Imunosupresívna liečba

Edukačný kurz
„Transplantační medicína pro chirurgické obory“

Zuzana Žilinská

UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA

Imunosupresia

- V transplantológii sa používajú imunosupresívne liečivá na čo **najrýchlejšie a najefektívnejšie potlačenie imunitného systému**
- Cieľom imunosupresívnej liečby je potlačenie nežiaducej imunitnej aktivity – **selektívne prerušenie aktivácie T a B-lymfocytov, ktoré sú hlavnými nosičmi imunitnej odpovede na cudzorodé antigény**
- Pri **zachovaní odolnosti** voči infekciám a nádorom

Imunosupresívne liečivá

Malé molekuly

- Kortikosteroidy
- Antimetabolity
- Kalcineurínové inhibítory
- mTOR inhibítory

Biologické prípravky obsahujúce proteíny

- Deplečné a nedeplečné protilátky
- Fúzne proteíny
- Intravenózne imunoglobulíny

Medzník v histórii orgánových transplantácií

- Prvá úspešná transplantácia obličky **23.12.1954 v Bostone**, tím lekárov pod vedením Josepha Murraya
- Oblička od jednovaječného dvojčaťa (Herrickovci)
- Transplantácia z čisto vedeckého hľadiska nebola technickým ani imunologickým prínosom…

  … použitá chirurgická technika bola v tom čase známa

  … na prekonanie HLA bariéry nebola použitá žiadna špecifická liečba

  … existovalo dostatok skúseností s úspešnými prenosmi kožných štepov medzi jednovaječnými dvojčatami bez vzniku rejekcie

Barker CF, Maskmann JF. Historical Overview of Transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a014977

Prekonanie imunologickej bariéry

- 1958 Joseph Murray
- **Celotelové ožiarenie letálnou/subletálnou dávkou radiácie s/bez tx kostnej drene** u 12 príjemcov obličiek
- **Prežil 1** (oblička dvojvaječného dvojčaťa) – s funkčným štepom žil 20 rokov

Barker CF, Maskmann JF. Historical Overview of Transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a014977

Imunosupresívny „koktail“

- 1963 The National Research Council vo Washingtone
- 25 lekárov a vedcov, aby zhodnotili stav obličkových transplantácií u ľudí
- Prezentované výsledky boli mimoriadne demotivujúce
- > 3 mesiace prežívalo necelých 10 % z niekoľko sto pacientov
- Tom Starzl – **imunosupresívny protokol (prednizon + AZA)** a 1-ročné prežívanie obličiek u 70 % pacientov

Obdobie konsolidácie 1964 – 1980

- 1966 Tom Starzl prvý krát použil použil **antilymfocytový globulín**
- Účinnosť antilymfocytového séra (ALG) potvrdil aj svojou prvou úspešnou transplantáciou pečene v roku 1967

Zázračný liek

- **Cyklosporin A (CyA)**
- 1976 Jean-Francois Borel popísal imunosupresívne vlastnosti
- 1979 Roy Calne použil CyA v humánnej medicíne u príjemcu obličky
- Cyklosporín priniesol zásadnú zmenu aj do nerenálnych transplantácií
- Až do roku 1989 sa stal štandardným bazálnym imunosupresívom

Novodobá éra imunosupresie

- 1989 Tom Starzl ukázal, že rejekcia pečene a iných orgánov rezistentná na liečbu CyA, KS a ALG môže byť zvrátená použitím nového účinného liečiva – **takrolimusom (TAC)**
- 1995: **mykofenolát mofetil** – efektívnejší a menej toxický ako azatioprin
  - V kombinácii s CyA/TAC a KS → ďalší pokles incidencie akútnej rejekcie
- 1999: mTOR inhibítory – **sirolimus a everolimus**

- Monoklonové protilátky do indukcie – **daclizumab a basiliximab**
- Polyklonová ATG **thymoglobulín** nahradila ALG

Barker CF, Maskmann JF. Historical Overview of Transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a014977

Prežívanie štepov v čase

- Moderná imunosupresia s CyA/TAC a ATG
  - Vynikajúce **krátkodobé a strednodobé** prežívanie štepov
- Problémom ostáva dlhodobá funkcia:
  - Lieková toxicita
  - Strata štepu v dôsledku chronickej rejekcie
  - Kardiovaskulárne, infekčné a onkologické komplikácie

Imunosupresívne režimy

Podľa doby použitia a indikácie podania imunosupresív:

- **Indukčný** režim
- **Udržiavací** režim
- **Antirejekčný** režim

Indukcia

- Imunosupresívna liečba (IS) v súvislosti s transplantáciou **krátko pred operáciou, perioperačne a tesne po transplantácii**
- Cieľ: **rýchle potlačenie aktivity imunitného systému** s cieľom zabrániť akútnej rejekcii v skorom období po transplantácii
- Dva typy indukčných stratégií:
  1. **Indukcia protilátkami:** monoklonové (anti-CD25 protilátky – basiliximab; anti-CD20 – rituximab); polyklonové protilátky (ATG)
  2. **Skorá agresívna imunosupresia:** použitie imunosupresívnych liečiv vo vyšších dávkach krátko po transplantácii

Udržiavacia imunosupresívna liečba

- Je menej intenzívna ako liečba indukčná
- **Prevencia akútnej a chronickej rejekcie** počas celého života štepu
- Rôzne liečivá v **špecifických kombináciách a dávkach**

- **Malé molekuly**

Antirejekčná liečba

- Intenzívna liečba podávaná s cieľom **zvrátiť rejekčnú epizódu**, ktorá by bez ovplyvnenia liečbou viedla k nenávratnému poškodeniu štepu
- Opiera sa o **histologický nález a dôkaz DSA**
- Intenzita a dĺžka liečby je prispôsobená závažnosti nálezu a komorbiditám
  - Ovplyvnenie T-lymfocytovej odpovede (TCMR)
  - Ovplyvnenie protilátkovej odpovede (AMR)
  - Ovplyvnenie kombinovanej odpovede (TMCR + AMR)

- **Kortikosteroidy**
- **Antimetabolity**
  - Azatioprin
  - Mykofenolát mofetil
  - Mykofenolát sodný
- **Kalcineurínové inhibítory**
  - Cyklosporín A
  - Takrolimus
- **mTOR inhibítory**
  - Sirolimus
  - Everolimus

Malé molekuly

Kortikosteroidy

- Kombinácia protizápalových a imunosupresívnych vlastností
  - **Blokujú proliferáciu a efektorové funkcie lymfocytov** – cieľovými bunkami sú pomocné T-lymfocyty a monocyty/makrofágy
  - **Komplexný účinok na mediátory imunitnej reakcie:** znižujú produkciu cytokínov a adhezívnych molekúl, interleukínu IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, chemokínov, prostaglandínov a proteáz
  - Pôsobia ako antagonisti glukokortikoidového receptora

Kortikosteroidy

- Liečba KS je sprevádzaná celým spektrom vedľajších účinkov **závislých na dávke:**
  - Cushingoidné zmeny, akné, katarakta, osteoporóza, avaskulárna nekróza hlavice femuru
  - Artériová hypertenzia, poruchy lipidového a glycidového metabolizmu, rozvoj steroidného diabetes mellitus, obezita
  - Psychické zmeny, poruchy spánku
  - Peptický vred, pankreatitída
  - Zvýšená vnímavosť na baktériové a mykotické infekcie
  - Zhoršené hojenie operačných rán a spomalenie rastu detí
- **Liečba KS sa nespája s rizikom vzniku nádorov a je možné ju použiť v nižších dávkach aj v priebehu tehotenstva**

Kortikosteroidy
- prednizolón
- metylprednizolón

- **V indukcii** – v perioperačnom období obvykle 500 mg (250 – 1000 mg podľa zvyklosti pracoviska)
- **V antirejekčnej** nárazovej liečbe (celková dávka max. 3000 mg)
- **Udržiavacia** liečba s postupným znižovaním dávky (z obvyklých 20 mg/deň na 5 mg … 2,5 mg/deň)

Kalcineurínové inhibítory
- cyklosporín A
- takrolimus

- Intracelulárna väzba na imunofilíny
  - TAC na proteíny FKBP-12 a FKBP-52
  - CyA na cyklofilíny
- Komplex následne blokuje aktivitu enzýmu kalcineurín → narušenie na Ca závislom prenose signálu k jadrovým faktorom pre transkripciu génov pre cytokíny
- Výsledkom tejto inhibície je potlačenie produkcie IL-2, IL-6, IFNγ a TNFα
- TAC je na molekulovej úrovni 20 – 30x účinnejší ako CyA

Kalcineurínové inhibítory

- Biologická dostupnosť CyA a TAC je ovplyvnená enzýmovým systémom monooxidáz katalyzovaných cytochrómom P450 a membránovým transportérom glykoproteínu P v pečeni a črevnej stene
- Úzke terapeutické okno
- Vysoká interindividuálna variabilita
  - TAC: 0,2 mg/kg/deň (1 / v 2 dávkach), hl. "0": 10 – 15 … 5 – 7 ng/ml
  - CyA: 8 – 10 mg/kg/deň (v 2 dávkach), hl. "0": 200 – 300 … 75 – 150 ng/ml

Interakcia liekov s CNI

Lieky zvyšujúce krvnú hladinu CNI	Lieky znižujúce krvnú hladinu CNI	Lieky zvyšujúce nefrotoxicitu CNI
Ketokonazol	Antikonvulzíva	Amfotericin B
Flukonazol	Rifampicin	Aminoglykozidy
Erytromycín	Nesteroidné antiflogistiká	Cisplatina
Diltiazem	Grapefruitová šťava	
Verapamil		
Nikardipin		
Metoklopramid		
Metylprednisolon		
Sirolimus		

Nežiaduce účinky CNI

- **Nefrotoxicita** → zvýšením produkcie transformujúceho rastového faktora β (TGF-β1) – okrem imunosupresívneho účinku zároveň **stimuluje produkciu medzibunkovej matrix a fibrózne zmeny**
- Zvýšené riziko výskytu oportúnnych infekcií a malignít

  - **CyA:** hyperkaliémia, hypomagnezémia, hyperlipidémia, glukózová intolerancia, poškodenie pečene, HUS, nevoľnosť, vracanie, hnačka, hypertrichóza, hirzutizmus, hyperplázia ďasien
  - **TAC:** hepatotoxicita, neurotoxicita (tras rúk), vyššie riziko vzniku PTDM (potvrdené v otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii DIRECT)

mTOR inhibítory
- sirolimus
- everolimus

- V cytoplazme sa viažu na proteinkinázu mTOR (mammalian target of rapamycin) – kritická pre priebeh bunkového cyklu z G-fázy do S-fázy
- Profylaxia rejekcie po txO u pacientov s nízkym alebo stredným stupňom imunologického rizika
- Komplex sirolimus – FKBP-12 **blokuje tzv. tretiu signálnu cestu** → **blokuje bunkovú proliferáciu** imunokompetentných buniek (T, B lymf.) , fibroblastov, endotélií, buniek hladkého svalstva, somatických buniek

mTOR inhibítory

- Antiproliferatívne účinky sirolimusu → využité pri liečbe rakoviny
- Typickou komplikáciou antiproliferatívneho účinku mTORi – oneskorené alebo sekundárne hojenie rán, častejší výskyt lymfokély a spomalená rekonvalescencia ATN
- 3 – 4 mg denne v jednej alebo dvoch dávkach, hl. "o": 4 – 8 ng/ml

Antimetabolity
- mykofenolát mofetil
- mykofenolát sodný

- MMF je inhibítorom kľúčového enzýmu de novo syntézy purínov (guanidínu) – **inozinmonofosfátdehydrogenázy** (IMPDH)
- Imunosupresívny účinok MPA spočíva v inhibícii viacerých procesov:
  - Proliferácia T a B-lymfocytov
  - Tvorba protilátok
  - Stimulácia cytotoxických T-lymfocytov mitogénmi alebo antigénmi
- Myelotoxicita, teratogenicita
- Enterohepatálna cirkulácia kyseliny mykofenolovej → vedľajšie GIT účinky: hnačka, nevoľnosť, vracanie, vredy v ústnej dutine a hrubom čreve

Antimetabolity

- Alternatívou k liečbe MMF je **enterická sodná soľ mykofenolátu (mykofenolát sodný)** – znížila výskyt GIT nežiaducich účinkov rizika rejekcie a tolerancie zo strany pacienta
  - Účinnú expozíciu kyselinou fenolovou možno merať plochou pod krivkou
  - Norma: koncentrácia 30 – 60 ng/ml
  - Obvyklé dávkovanie MMF: 250 – 1000 mg 2x denne v závislosti od miery

    Obvyklé dávkovanie: 360 mg – 1440 mg denne rozdelené do dvoch dávok

Biologické liečivá

Deplečné a nedeplečné protilátky:

- Polyklonové protilátky: atilymfocytový a antitymocytový globulín
- Monoklonové protilátky: alemtuzumab, rituximab, baziliximab

Fúzne proteíny

- Belatacept

Intravenózne imunoglobulíny

Polyklonové antitymocytové protilátky

- Vznikajú imunizáciou zvierat ľudskými lymfoidnými bunkami z týmusu (B-lymfoblasty, periférne T-lymfocyty, tymocyty)
- Špecifická zmes protilátok:
  - **proti T-lymfocytom** (s povrchovými antigénmi CD2, CD3, CD4, CD8, CD18, CD25…)
  - **proti B-lymfocytom** (CD19, CD20, CD21)
- Spôsobujú depléciu T aj B-lymfocytov → tzv. **deplečné protilátky**
- Biologický preparát pre **indukciu a liečbu akútnej rejekcie**

Antitymocytový globulín

- Ovplyvnenie funkcie T-lymfocytov → **zvyšuje produkciu Treg** (CD4+CD25+FoxP3+) → sú schopné potlačiť funkciu efektorových T-lymf. zodpovedných za rejekciu
- Treg majú potenciál navodenia tolerancie
- ATG ovplyvňuje **vývoj B-lymfocytov** – ich nedostatočnou aktiváciou na plazmocyty

Nežiaduce účinky ATG

- *Syndróm z uvoľnenia cytokínov* TNFα a IFNγ (triaška, horúčka, závraty, hypotenzia, tachykardia, nevoľnosť, zvracanie, dýchavica) počas prvej infúzie v dôsledku ich vyplavenia do cirkulácie z rozpadajúcich sa T-lymf. … kortikoidy, antipyretiká
- *NÚ spojené so skríženými reakciami protilátok* (trombocytopénia) – v dôsledku skríženej reakcie protilátok so znakmi na povrchu leukocytov a trombocytov
- *NÚ z nadmernej imunosupresie:* zvýšený výskyt infekčných komplikácií, najmä CMV infekcie/CMV choroby … gancyklovir/valgancyklovir
- Podávanie tymoglobulínu je spojené s *koagulopatiou* … pomalá infúzia

Monoklonové protilátky

- Imunoglobulíny produkované jedným klonom aktivovaných B-lymf. po styku s konkrétnym antigénovým epitopom
- Preto sú monoklonové protilátky vysoko špecifické
- Chimérické protilátky – majú zvierací pôvod – pomocou rekombinantných DNA technológií je konštantná časť myšacej protilátky nahradená ľudskou
- Tendencia k postupnému prechodu
  - od chimérických protilátok *–ximab* (65 % humánnej zložky)
  - k vývoju humanizovaných *–zumab* (95 % humánnej zložky)
  - až plne humánnych protilátok *–mumab* (100 % humánnej zložky)

Basiliximab

- Chimérická monoklonová protilátka IgG1 **(anti-CD25)**
- Protilátka proti α-reťazcu receptora pre interleukín 2 (IL-2Rα)
- Minimálny výskyt nežiaducich účinkov a nízka imunogenicita
- **Používa sa výlučne v indukcii**
- KDIGO Guidelines 2009: IL-2Rα odporúčané ako liek prvej voľby v indukcii u pacientov **s nízkym alebo stredným imunologickým rizikom**
- V dvoch dávkach po 20 mg v infúzii:
  - 1. dávka do 2 hodín pred txO
  - 2. dávka na 4. deň po txO

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. [online]. 2009

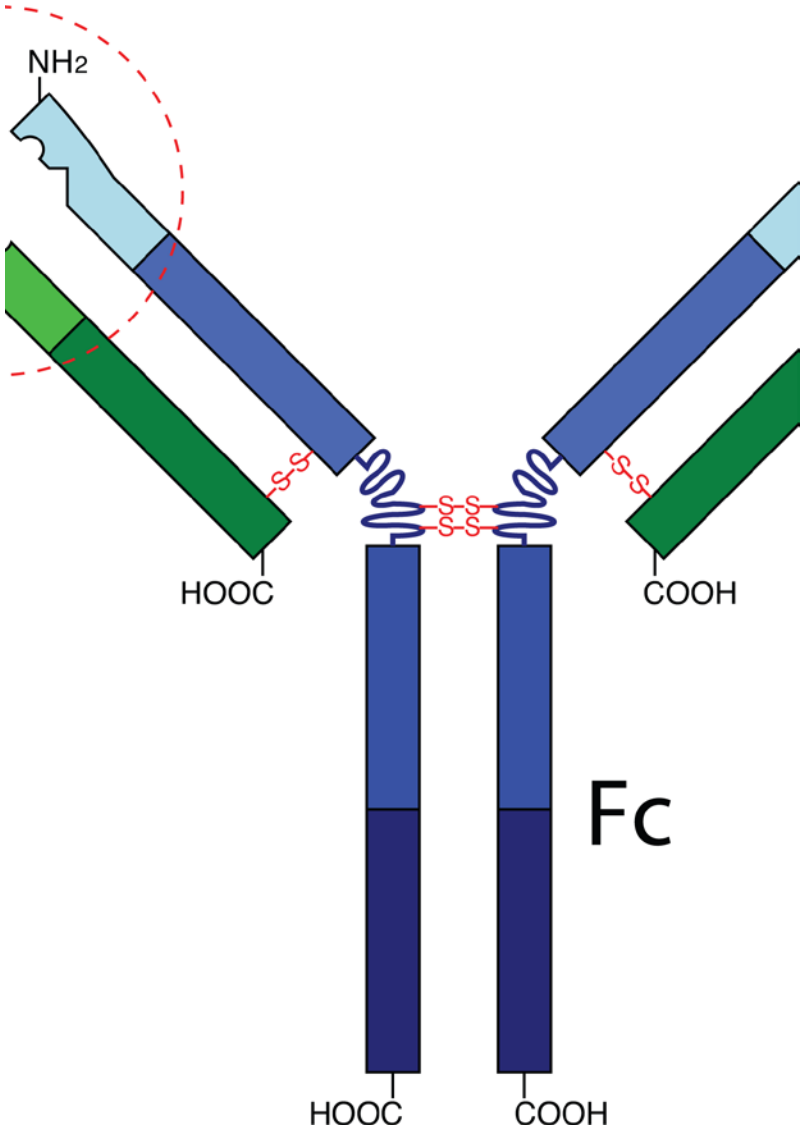
Rituximab

Pôvodne určený na liečbu non-hodgkinovských lymfómov

- Chimérická monoklonová protilátka
- Cielene namierená proti povrchovému antigénu CD20 (exprimovaný len na zrelých B-lymfocytoch) → selektívna deplécia CD20+ subpopulácie
- *off label* na prevenciu a liečbu AMR spojenej s tvorbou DSA po txO
- Desenzibilizácia imunizovaných HLA inkompatibilných pacientov pred txO
- V príprave pacientov na ABO inkompatibilnú txO
- Môže spôsobiť *syndróm z náhleho uvoľnenia cytokínov*
  - Podáva sa v jednej alebo dvoch dávkach po 375 mg/m^2

Intravenózne imunoglobulíny

- Efektívne blokujú protilátkami sprostredkovanú imunitnú odpoveď
- Mechanizmus účinku IVIG je zložitý a komplexný, zahŕňa **imunomodulačné účinky**
- Pre liečbu akútnej rejekcie je dôležitá **schopnosť IVIG vychytávať komplement**
- V malých dávkach (0,1 g/kg) posilňujú obranyschopnosť organizmu
- Pri vyššom dávkovaní (1 – 2 g/kg) majú IVIG imunosupresívne účinky
- V kombinovaných IS protokoloch (s PF/IA, TAC a MMF) na liečbu AMR – **stredné dávkovanie IVIG 0,2 – 0,5 g/kg**



Nežiaduce účinky IVIG

- **Alergická reakcia** alebo anafylaxia – v súvislosti s podaním cudzorodej bielkoviny
- Tromboembolická príhoda (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, pľúcna embólia a trombózy hlbokých žíl) – v dôsledku zvýšenia viskozity krvi počas infúzie IVIG

Záver

- Komplikácie súvisiace s dlhodobým užívaním imunosupresie upriamili pozornosť na štúdium imunotolerancie
- Zatiaľ sú však imunosupresívne lieky nevyhnutné pre funkciu transplantovaného orgánu
- U časti pacientov so stabilnou funkciou štepu je možné zmierniť liečebný režim znížením dávky alebo počtu liekov v kombinácii
- Prerušenie liečby aj za cenu straty transplantovanej obličky sa odporúča len pri vážnych systémových infekciách rezistentných na liečbu alebo onkologických ochoreniach, ak je pokračujúca IS prekážkou v liečbe u inak liečiteľného ochorenia

Ďakujem za pozornosť