



PRVÝ LIEK, KTORÝ UMOŽNÍ TRANSPLANTÁCIU OBLIČIEK VYSOKO SENZIBILIZOVANÝM PRÍJEMCOM

V roku 2020 bolo registrované prvé imunosupresívum, ktoré umožní transplantáciu obličiek vysoko senzibilizovaným kandidátom, ktorí by nemohli byť príjemcami z dôvodu vysokej hladiny protilátok proti obličke darcu. Výhodou je jednorazové podanie vo forme intravenózneho infúzie. Ide o liek, ktorého registrácia bola podporená ako liek na liečbu zriedkavého ochorenia aj prostredníctvom tzv. PRIME (PRiority MEdicines) schémy zastrešenej Európskou liekovou agentúrou (EMA).

Chronické zlyhávanie obličiek – klinický obraz

■ Imlifidáza je určená na prevenciu odvrhnutia novej transplantovanej obličky organizmom príjemcu. Používa sa u vysoko imunizovaných dospelých pacientov, ktorí majú protilátky proti obličke darcu na základe pozitívnej krížovej skúšky. Pacientom s pozitívnou krížovou skúškou v minulosti neboli transplantované obličky, resp. mali malú šancu byť úspešne zaradení do transplantáčného programu. Liečba je vyhradená predovšetkým pre pacientov, u ktorých je veľmi nepravdepodobné, že dostanú kompatibilnú transplantáciu obličky kvôli ich širokému profilu anti-HLA protilátok, ktoré sa označujú ako donor-špecifické protilátky (DSA) a sú reaktívne voči HLA potenciálneho darcu orgánu.¹

Imlifidáza je určená pre pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek. Obličky

fungujú ako filtre krvi, odstraňujú z nášho tela odpadové látky, toxíny a nadbytočné tekutiny. Zúčastňujú sa aj na regulácii krvného tlaku a stimulujú produkciu červených krviniek. Obličky pacientov s chronickým zlyhávaním obličiek nie sú schopné filtrovať krv tak, ako by mali, čo môže viesť k mnohým závažným zdravotným problémom.²

je glomerulárna filtrácia (GFR), ktorá vyjadruje koľko mililitrov krvi sú obličky schopné prefiltrovať za minútu. Rýchlosť glomerulárnej filtrácie v terminálnom štádiu je menej ako 15 ml/min/1,73m², pričom fyziologická hodnota je 90 ml/min/1,73m² alebo viac. GFR je vyjadrená vo vzťahu k povrchu tela, ktorý priemerne predstavuje 1,73m².³

” Transplantácia je jedinou optimálnou liečbou pacientov v terminálnom štádiu chronického zlyhávanie obličiek, ktorá je schopná predĺžiť kvalitu ich života.“

Existuje 5 štádií chronického zlyhávanie obličiek a s každou sú spojené rôzne symptómy a ich liečba. Piate štádium predstavuje najťažšiu formu chronického zlyhávanie obličiek. Nazýva sa aj terminálne zlyhanie funkcie obličiek. V tomto prípade je funkčných menej ako 15 % tkaniva obličiek.² Mierou funkcie obličiek

Medzi symptómy zlyhávanie obličiek patrí bolesť v oblasti chrbta a hrudníka, problémy s dýchaním, únava a psychické vyčerpanie, nechut' do jedla, nevoľnosť alebo zvracanie, svalové kŕče, problémy so spánkom a potenie dlaní a chodidiel. U pacientov rastie aj riziko srdcových ochorení a mŕtvice.²

V terminálnom štádiu chronického zlyhávania obličiek je nevyhnutná dialýza alebo transplantácia obličiek. V opačnom prípade sa pacienti dožívajú v priemere niekoľkých mesiacov. Dialýza pre pacienta nepredstavuje úplné vyliečenie, je to proces odstraňovania odpadu a tekutín z tela.² Transplantácia je jedinou optimálnou liečbou pacientov v terminálnom štádiu chronického zlyhávania obličiek, ktorá je schopná predĺžiť kvalitu ich života.¹

Transplantácia obličky je metóda, ktorá nahrádza funkciu nezvratne zlyhaných obličiek. Môže byť realizovaná od žijúceho alebo mŕtveho darcu. V našej krajine sú transplantácie od žijúcich darcov menej časté ako od darcov mŕtvych.⁴ Pacienti, ktorí dostanú obličku od živého darcu, majú lepšiu prognózu ako tí, ktorí dostanú obličku od zosnulého darcu. Život pacienta, ktorému bola darovaná oblička žijúceho darcu sa predĺži v priemere o 15 – 20 rokov, pričom v prípade darovania obličky mŕtvym darcom približne o 10 – 15 rokov.⁵

Mechanizmus účinku

Vysoko imunizovaní pacienti majú vysokú hladinu protilátok v krvi, vrátane imunoglobulínu G (IgG), ktoré bojujú proti tkanivu darcov. Je teda väčšia pravdepodobnosť, že telo týchto pacientov odmietne orgán darcu. Imlifidáza je cys-

teínová proteáza, ktorá štiepi ťažké reťazce všetkých podtypov ľudských IgG. Je odvodená z enzýmu degradujúceho imunoglobulín G z baktérie *Streptococcus pyogenes*. Tým, že rozkladá protilátky IgG znižuje pravdepodobnosť, že telo pacienta darovanú obličku odmietne. Štiepením protilátok IgG imlifidáza znižuje hladinu donor-špecifických protilátok (DSA), a tak umožňuje transplantáciu.¹

” Vysoko imunizovaní pacienti majú vysokú hladinu protilátok v krvi, vrátane imunoglobulínu G (IgG), ktoré bojujú proti tkanivu darcov.”

Klinické štúdie

Doposiaľ prebehlo niekoľko štúdií vykonávaných vo fáze 1 a fáze 2 klinického skúšania. Boli vykonávané vo Švédsku, USA a Francúzsku. Cieľom prvých štúdií bolo posúdiť bezpečnosť a účinnosť pri štiepení IgG, farmakokinetiku a imunogenicitu po intravenóznom podaní imlifidázy a definovať jej dávkovací schému. V závere týchto štúdií bolo dokázané, že imlifidáza je dobre tolerovaná u pacientov s chronickým ochorením obličiek.⁶

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie v 2. fáze bolo hodnotenie bezpečnosti a účinnosti imlifidázy pri rôznych dávkovacích režimoch u pacientov s ESRD (End Stage Renal Disease) pod-

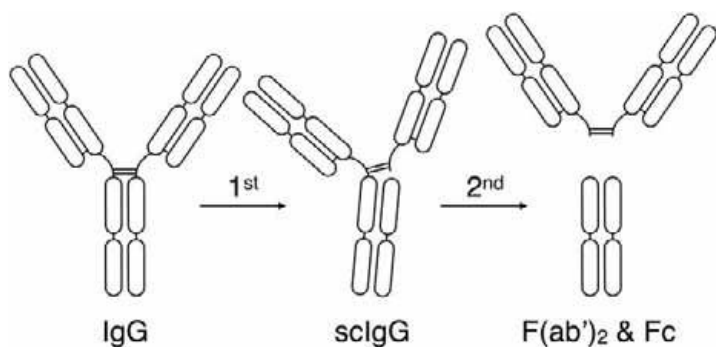
stupujúcej transplantácii obličky. Táto štúdia bola jednocentrická, otvorená, jedno-ramenná. Bola vykonávaná na 10 pacientoch, ktorým bola podávaná dávka 0,25 a 0,50 mg/kg počas 180 dní. Vo fáze 2 prebehla aj ďalšia štúdia, ktorej primárnym koncovým ukazovateľom bolo hodnotenie účinnosti a bezpečnosti imlifidázy u pacientov vysoko imunizovaných na HLA protilátky. Išlo o jednocentrickú, otvorenú, jedno-ramennú štú-

diu. Bola vykonávaná na 17 pacientoch, ktorí boli liečení jednou dávkou 0,24 mg/kg. V týchto dvoch štúdiách boli niektorí pacienti pozitívni na DSA a mali pozitívnu krížovú skúšku pred liečbou imlifidázou. Hladina DSA sa znížila u všetkých pacientov a po liečbe sa pozitívne krížové skúšky zmenili na negatívne. Všetci pacienti úspešne podstúpili transplantáciu a mali funkčnú obličku počas nasledujúcich 6 mesiacov.¹

Účinnosť a bezpečnosť imlifidázy pri odstránení DSA a zmene pozitívnej krížovej skúšky na negatívnu u vysoko imunizovaných pacientov, bola hodnotená v ďalšej štúdií fázy 2. Táto štúdia bola multicentrická, jedno-ramenná

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie MedDRA

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia, frekvencia	
	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	bakteriálna a vírusová infekcia	abdominálna/adenovírusová/parvovírusová infekcia, infekcia v mieste zavedenia katétra, chrípka, pooperačná infekcia rany, sepsa, infekcia horných dýchacích ciest, močových ciest a rany
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia
Poruchy imunitného systému		rejekcia transplantátu
Poruchy nervového systému		posturálne závraty, bolesť hlavy
Poruchy oka		krvácanie z očných bielkov, porucha videnia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		sínusová tachykardia
Poruchy ciev		návaly horúčavy, hypertenzia, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pocit horúčavy, bolesť v mieste podania infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcie súvisiace s podaním infúzie



Obrazok 1 Mechanizmus účinku imlifidázy.¹

„Liečba je vyhradená predovšetkým pre pacientov, u ktorých je veľmi nepravdepodobné, že dostanú kompatibilnú transplantáciu obličky kvôli ich širokému profilu anti-HLA protilátok.“

a otvorená. Bola vykonávaná na 18 pacientoch, ktorí boli pred začlenením do štúdie na zozname čakateľov na transplantáciu obličky a mali pozitívnu krížovú skúšku voči dostupnému darcovi. Väčšina pacientov dostala dávku 0,25 mg/kg imlifidázy. Traja dostali 2 dávky v rozmedzí 12 až 13 hodín. Podanie imlifidázy viedlo u všetkých pacientov k štiepeniu IgG a zmene pozitívnej krížovej skúšky na negatívnu. Všetci pacienti úspešne podstúpili transplantáciu a 16 z nich malo funkčnú obličku počas nasledujúcich 6 mesiacov.¹

V spomínaných štúdiách fázy 2 bola pacientom podávaná súčasne imunosupresívna liečba vrátane kortikosteroidov, inhibítora kalcineurínu, mykofenolátu mofetilu a IVIg. U žiadneho pacienta ne nastalo odmietnutie transplantátu.¹

Nakoľko je liek označený čiernym trojuholníkom, čo znamená, že liek bol registrovaný s tzv. podmienkou, očakávajú sa ďalšie údaje o tomto lieku. Stále prebieha štúdia, ktorá je vykonávaná na viac ako 46 pacientoch vo Švédsku, Francúzsku a USA.¹

Nežiaduce účinky

Medzi najčastejšie závažné nežiaduce reakcie preukázané v klinických štúdiách patria infekcie (16,7 %, vrátane pneumónie), infekcie močových ciest (5,6 %) a sepsa (3,7 %). Ďalej boli zaznamenané bolesti v mieste podania infúzie, reakcie súvisiace s infúziou, zvýšená hladina alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy, myalgia, bolesť hlavy a návaly tepla.¹

V klinických štúdiách malo 16,7 % pacientov infekciu. Deväť infekcií bolo posúdených za závažné a súvisiace s imlifidázou, pričom 5 z týchto infekcií vypuklo do 30 dní po liečbe imlifidázou. Osem z 9 súvisiacich závažných infekcií trvalo kratšie než 30 dní. Výskyt a charakteristika (vrátane pôvodcu infekcie) závažných alebo ťažkých infekcií sa nelíšili od tých, ktoré boli vo všeobecnosti zistené u pacientov s transplantovanou obličkou.

Reakcie súvisiace s infúziou, vrátane dýchavičnosti a návalov tepla, boli hlásené u 5,6 % pacientov, pričom jedna viedla k prerušeniu podávania infúzie s imlifidázou a nebola vykonaná transplantácia. S výnimkou jedného prípadu miernej vyrážky vypukli všetky reakcie súvisiace s infúziou v deň podania infúzie imlifidázy a ustúpili do 90 minút. Myalgia bola v klinických štúdiách hlásená u 2 pacientov (3,7 %). Jeden z pacientov mal závažnú myalgiu bez zistenia poškodenia svalov. Vzhľadom k zníženiu hladiny IgG po podaní imlifidázy existuje riziko dočasného zníženia ochrany proti očkovaniu až 4 týždne po liečbe.¹



Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK. Projekt bol podporený grantom KEGA 0089UK-4/2021.

Michaela Žebyová
Žofia Molnárová
študentky Farmaceutickej fakulty UK
v Bratislave
PharmDr. Jana Schweigertová, PhD.
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Literatúra:

1. Idefirix EPAR public assessment report. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf, July 2020
2. Pietrangelo A. Stages of Chronic Kidney Disease. Dostupné na: <https://www.healthline.com/health/ckd-stages>
3. Čo znamená renálna funkcia? Čo to je GFR? Dostupné na: <https://www.oblickovadieta.sk/chronicke-ochorenie-obliciek/oblicky/co-znamenava-renalna-funkcia-co-to-je-gfr.html>
4. Baltesová T, Badžová V, Beňa L. Transplantácia obličky (informačná brožúra pre pacientov). Dostupné na: https://www.transplant.sk/sites/default/files/field_downloads/2020-05-13/Transplantacia_oblicky_informacna_brozura.pdf
5. End-stage renal disease. Dostupné na: <https://www.kidneyfund.org/kidney-disease/kidney-failure/treatment-of-kidney-failure/kidney-transplant/>
6. Hansa Biopharma, Investor Road Show Presentation. Dostupné na: https://s24.q4cdn.com/980434894/files/doc_financials/2020/q4/20210203-Q4-2020-Road-Show-Presentation-FINAL.pdf