

Imunosuprese takrolimem u příjemců transplantace ledviny věkové kategorie 65+

Silvie Rajnochová Bloudíčková¹, Roman Šafránek², Zdeněk Lys³, Karel Krejčí⁴, Milan Kuman⁵, Vladimír Hanzal¹, Ondřej Viklický¹

¹Klinika nefrologie, TC IKEM, Praha

²Nefrologická klinika, FN Hradec Králové

³Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

⁴III. interní klinika, FN Olomouc

⁵CKTCH Brno

Přestože narůstá počet příjemců transplantace ledviny věkové kategorie 65+, jednoznačná doporučení ohledně imunosupresivního režimu nebyla dosud jednoznačně definována. V důsledku imunosenescence s věkem stoupá riziko potransplantačních komplikací a nežádoucích účinků léčiv, což přispívá ke zhoršení kvality života, non-adherenci, zvýšené morbiditě a mortalitě. Optimální strategií k minimalizaci těchto komplikací je zohlednění věku a senzitivace pacienta při akceptaci a alokaci dárce, omezení použití depleční indukční léčby a využití udržovací imunosuprese s minimální toxicitou.

Klíčová slova: transplantace, imunosuprese, takrolimus, imunosenescence, senior, doporučení, toxicity.

Immunosuppression with tacrolimus in kidney transplant recipients aged 65+

Although the number of kidney transplant recipients aged 65+ is increasing, clear recommendations regarding immunosuppressive regimens have not yet been clearly defined. Immunosenescence increases the risk of post-transplant complications and adverse drug effects, contributing to a decline in quality of life, non-adherence, increased morbidity and mortality. The optimal strategy to minimize these complications is to take age and sensitization into account when accepting and allocating donors in order to limit the use of depletion induction therapy and utilize maintenance immunosuppression with lower toxicity.

Key words: transplantation, immunosuppression, tacrolimus, immunosenescence, elderly, recommendation, toxicity.

Úvod

Vzhledem k demografickému vývoji a zdravotní péči stoupá prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD), incidence pacientů věkové kategorie 65+ vstupujících do pravidelné dialyzační léčby (PDL) a referovaných k transplantaci ledviny (1). Procento transplantovaných pacientů 65+ vzrostl ze 14 % na přelomu století na současných téměř 25 % (2). Transplantace ledviny u pacientů 65+ je spojena s nízkým výskytem akutních rejekcí na jedné straně, na straně druhé s vyšším výskytem infekcí, kardiovaskulárních, nádorových, neurodegenerativních a autoimunitních onemocnění, jež jsou asociovány se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Zvýšená vnímavost k těmto komplikacím je způsobena fenotypovými a funkčními změnami vrozené a získané

imunity podmíněných věkem, tzv. imunosenescencí, jež je doprovázena chronickým zánětem. Akcelerovaná imunosenescence u pacientů s CKD, resp. v PDL, a po transplantaci ledviny zvyšuje riziko výskytu nežádoucích účinků imunosupresivní léčby. Přestože dosud chybějí jednoznačná data, provedené studie naznačují, že imunosupresivní léčba je spojena s akcelerací již přítomné imunosenescence (3).

Možnosti léčby takrolimem u pacientů po transplantaci ledviny

Takrolimus představuje základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích ve všech věkových kategoriích. Bylo prokázáno, že léčba bez takrolimu nebo s minimálními hladinami

takrolimu není možná pro vysoký výskyt rejekce a rizika ztráty štěpu. Věkem podmíněné změny ve farmakokinetice a farmakodynamice (vyšší biologická dostupnost a snížená clearance léčiv), vč. exprese izoenzymů cytochromu P450 (CYP3A5), mohou vést k projevům nežádoucích účinků léčiv. Zejména u léčiv s úzkým terapeutickým oknem, jakým je takrolimus, je u starších příjemců transplantace přítomna vyšší variabilita ve farmakokinetickém (PK) profilu, a tedy je i vyšší pravděpodobnost dosažení vyšších hladin v porovnání s ekvivalentními dávkami u mladších příjemců a manifestace toxicity. Studie ASTCOFF hodnotící PK profily jednotlivých formulí takrolimu, immediate release takrolimu (IR-TAC), prolonged release takrolimu (PR-TAC), LCP-takrolimu (LCPT), dokumentovala vyšší biologickou dostupnost, nižší fluktuaci hladin a minimálně 30% redukcí dávky u LCPT v porovnání s IR-TAC a PR-TAC. (4) Post-hoc analýzy randomizovaných studií potvrdily nižší procento selhání léčby u pacientů 65+ (-13,46 % vs. -0,51 %) a žen (-5,59 % vs. 0,55 %) v případě LCPT v porovnání s IR-TAC již po 12 měsících sledování (5). V případě použití de novo léčby LCPT bylo dosaženo terapeutických hladin dříve než při podávání IR-TAC (6). Zároveň průměrná dávka potřebná k dosažení terapeutické hladiny byla po 28 dnech o 40 % nižší u LCPT v porovnání s PR-TAC (7). Riziko horšího přežití pacientů 65+ navíc zvyšuje pravděpodobnost alokace štěpů od starších anebo marginálních dárců, jež jsou více citlivé k nežádoucím, resp. toxickým, účinkům imunosupresivní léčby, zejména kalcineurinových inhibitorů (CNI). Nežádoucí účinky imunosupresiv snižují kvalitu života a mohou přispívat k nonadherenci zvyšující riziko chronické rejekce a ztráty dlouhodobé funkce štěpu (8, 9).

Toxické účinky imunosupresiv mohou být dále potencovány lékovými interakcemi v důsledku polypragmázie, jež je často přítomna u starších pacientů. Ve farmakokinetické studii Huppertz et al. prokázali, že LCPT vykazuje nižší náchylnost k CYP3A inhibitorům (např. vorikonazol) v porovnání s IR-TAC. (10) Vzhledem k negativní korelaci poměru C/D (koncentrace/dávka) s úrovní nefrotoxicity CNI, lze monitoraci C/D klinicky využít k redukcí nefrotoxicity a přispět ke zlepšení glomerulární filtrace (11, 12). U starších příjemců transplantace se kromě nefrotoxicity častěji manifestuje i neurotoxicita (13). Neurotoxicita koreluje s vysokými údolními hladinami takrolimu. Farmakokinetický profil LCPT podmiňuje nižší fluktuaci mezi maximálními a minimálními hladinami, a tak brání náhlé vysoké expozici léčiva a přispívá ke snížení klinických projevů neurotoxicity (14). Studie STRATO a ELIT prokázaly signifikantní pokles tremoru (TETRAS skóre) po převodu pacientů z IR-TAC či PR-TAC na LCPT jak u rychlých (C/D <0,5), tak u pomalých (C/D >1,05) metabolizérů takrolimu (15, 16).

Uvedené odlišnosti u pacientů věkové kategorie 65+ jsou hlavními důvody pro implementaci specifického imunosupresivního režimu, který by přispěl ke snížení výskytu komplikací asociovaných s nežádoucími účinky CNI majících negativní dopad na kvalitu života a přežití pacienta či štěpu. LCPT je optimální léčebnou alternativou k IR-TAC a PR-TAC s adekvátním imunosupresivním efektem, jenž převažuje nad poten-

cionálními nežádoucími účinky. Farmakologické vlastnosti LCPT jsou výhodné zejména u skupin pacientů s nižší biologickou dostupností takrolimu z důvodu vyššího věku, rasy, pohlaví anebo genetických variant v expresi cytochromu P4503A či P-glykoproteinu (16).

Recentně doporučené udržovací imunosupresivní režimy u pacientů po transplantaci ledviny

Dosud neexistují specifická doporučení týkající se imunosupresivní léčby po orgánových transplantacích zohledňující specifika změn metabolismu asociovaných s věkem. Krenzien et al. v přehledném článku zmiňuje možné imunosupresivní režimy u starších příjemců transplantace ledviny v závislosti na senzitivizaci příjemce a kvalitě dárcovského orgánu (17). V současné době je, bez ohledu na věk, nejčastěji užívaným udržovacím imunosupresivním režimem po transplantaci ledviny trojkombinace mykofenolát mofetil (MMF), kalcineurinový inhibitor a steroidy. Dle recentního konsenzu amerických společností pro transplantace solidních orgánů (American Society of Transplantation, International Society for Heart and Lung Transplantation) a klinických farmakologů (American College of Clinical Pharmacy) z roku 2022 má být jako CNI preferován takrolimus pro jeho vyšší účinnost v prevenci rejekce a lepší přežití štěpu v porovnání s cyklosporinem (síla doporučení 1 A). PR-TAC je stejně účinný jako IR-TAC, ale LCPT díky lepší biologické dostupnosti a absorpci v průběhu celého gastrointestinálního traktu dosahuje ekvivalentní hladiny s potřebou podání (až o 20 %) nižší dávky (síla doporučení 1 B) a se snížením rizika nežádoucích účinků spojených s údolními hladinami (síla doporučení 1 B). LCPT je vhodnější u starších pacientů a rychlých metabolizérů (síla doporučení 1C). Zároveň podávání dávky jedenkrát denně zvyšuje adherenci k léčbě (síla doporučení 1 B). Se silou doporučení 1 A má být součástí imunosuprese mykofenolát mofetil nebo v případě gastrointestinálních obtíží mykofenolát sodný z důvodu potenciace antirejekčního účinku. Steroidy zůstávají stále hlavním pilířem udržovací imunosupresivní léčby, nicméně má být zvažena jejich redukce či vysazení v případě závažných metabolických komplikací (síla doporučení 1 B) (18).

Závěr

Protože transplantaci ledvin u starších pacientů přibývá, je potřeba u těchto nemocných upravit léčebné strategie s cílem minimalizovat vedlejší účinky, především neurologické, infekční a kardiovaskulární komplikace. Proto odborníci zastoupení v advisory boardu se domnívají, že by pacienti starší 65 let měli být po transplantaci ledviny léčeni imunosupresí takrolimem založenou na LCPT s tím, že je na jednotlivých centrech, kdy k této léčbě přistoupí. Zároveň expertní skupina navrhuje, aby u starších pacientů byl zohledněn věk a sensitizace při zařazování do čekací listiny či při alokaci ledvin dárců s cílem omezit depleční imunosupresi, což předpokládá omezení HLA inkompatibilních a/nebo ABO inkompatibilních transplantací v této populaci pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři byli součástí advisory boardu firmy Chiesi. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA:

1. Attree C, et al. Ageing with grace and graft. *Lancet Healthy Longev.* 2024;5(7):e450-e451.
2. Hart A, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2020;20 Suppl s1:20-130.
3. Lentine KL, et al. Immunosuppression Regimen Use and Outcomes in Older and Younger Adult Kidney Transplant Recipients: A National Registry Analysis. *Transplantation.* 2021;105(8):1840-1849.
4. Tremblay S, et al. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant.* 2017;17(2):432-442.
5. Rostaing L, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):648-659.
6. Budde K, et al. 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(12):2796-2806.
7. Kamar N, et al. Pharmacokinetics of Prolonged-Release Once-Daily Formulations of Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized, Parallel-Group, Open-Label, Multicenter Study. *Adv Ther.* 2019;36(2):462-477.
8. Griva K, Neo HLM, Vathsala A. Unintentional and intentional non-adherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1234-1241.
9. Cossart AR, et al. Investigating barriers to immunosuppressant medication adherence in renal transplant patients. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(1):102-110.
10. Huppertz A, et al. Prolonged-Release Tacrolimus Is Less Susceptible to Interaction With the Strong CYP3A Inhibitor Voriconazole in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(6):1290-1298.
11. von Einsiedel J, et al. Conversion from Standard-Release Tacrolimus to MeltDose((R)) Tacrolimus (LCPT) Improves Renal Function after Liver Transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(6):???
12. Tholking G, et al. A Low Tacrolimus Concentration/Dose Ratio Increases the Risk for the Development of Acute Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019;8(10):???
13. Jacobson PA, et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3326-3336.
14. King CP, et al. The association between tacrolimus exposure and tremor, headache and insomnia in adult kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2024;38(1):100815.
15. Langone A, et al. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-TacrO (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3 b study. *Clin Transplant.* 2015;29(9):796-805.
16. Giral M, et al. Impact of Switching From Immediate- or Prolonged-Release to Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) on Tremor in Stable Kidney Transplant Recipients: The Observational ELIT Study. *Transpl Int.* 2024;37:11571.
17. Krenzien F, et al. A Rationale for Age-Adapted Immunosuppression in Organ Transplantation. *Transplantation.* 2015;99(11):2258-2268.
18. Nelson J, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary. *Pharmacotherapy.* 2022;42(8):594-598.