

Практическое клиническое руководство KDIGO^{*} по ведению пациентов после трансплантации почки

Перевод с английского Е.В. Петрушина

B.L. Kasiske¹, M.G. Zeier², J.R. Chapman³, J.C. Craig⁴, H. Ekberg⁵,
C.A. Garvey⁶, M.D. Green⁷, V. Jha⁸, M.A. Josephson⁹, B.A. Kiberd¹⁰, H.A. Kreis¹¹,
R.A. McDonald¹², J.M. Newmann¹³, G.T. Obrador¹⁴, F.G. Vincenti¹⁵, M. Cheung¹⁶, A. Earley¹⁷,
G. Raman¹⁷, S. Abariga¹⁷, M. Wagner¹⁷, E.M. Balk¹⁷

¹Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA; ²University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany; ³Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia; ⁴The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia; ⁵Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁷Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ⁸Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India; ⁹University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA; ¹⁰Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada; ¹¹Université Paris Descartes & Hôpital Necker, Service de Transplantation, Paris, France; ¹²University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA; ¹³Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA; ¹⁴Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico; ¹⁵University of California at San Francisco, Department of Medicine, Division of Nephrology, San Francisco, California, USA; ¹⁶National Kidney Foundation, New York, New York, USA; ¹⁷Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Практическое клиническое руководство по наблюдению и лечению пациентов с пересаженной почкой предназначено для оказания помощи практикующим врачам, занимающимся лечением взрослых и детей, перенесших трансплантацию почки. Руководство разработано в соответствии с принципами доказательного метода, используемого в медицине, рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований. Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций проведен в соответствии с правилами GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation – расчет, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций). Содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными среди реципиентов трансплантированной почки, включая гематологические нарушения и поражение костной ткани. Ограниченность имеющихся доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, в соответствии с ними приведены предложения для будущих исследований.

Ключевые слова: тактика ведения пациента с каким-либо заболеванием, болезни почек, улучшение глобальных результатов лечения (организация KDIGO), трансплантация почки, практическое руководство, систематический обзор.

Источник: American Journal of Transplantation. – 2009. – Vol. 9, (Suppl. 3). – P. 6–9.

^{*} KDIGO (KIDNEY DISEASE – IMPROVING GLOBAL OUTCOMES)
Болезни почек – улучшение глобальных результатов лечения.

Глава 1. Индукционная терапия

1.1. Мы рекомендуем начинать введение комплекса иммуносупрессивных препаратов до или во время трансплантации почки (1A)

1.2. Мы рекомендуем включать индукционную терапию биологическими агентами как часть стартового комплекса иммуносупрессивных препаратов (1A)

1.2.1. Мы рекомендуем антагонисты рецептора интерлейкина-2 как первоочередное средство в индукционной терапии (1B)

1.2.2. Мы предлагаем использовать антилимфоцитарные препараты вместо антагонистов рецептора интерлейкина-2 у реципиентов с высоким иммунологическим риском (2B)

За исключением случаев трансплантации между однойичевыми близнецами, все реципиенты почки нуждаются в приеме иммуносупрессивных медикаментов для предотвращения отторжения. Индукционная терапия – это лечение с применением биологических препаратов (антилимфоцитарных агентов либо антагонистов рецепторов интерлейкина-2 (АР-ИЛ2)), проводимое до, во время или сразу после трансплантации. Индукционная терапия предназначена для снижения или модуляции ответа Т-лимфоцитов во время презентации антигена, для повышения эффективности иммуносупрессивных медикаментов, проявляющейся в сокращении острого отторжения, или возможности сокращения других иммуносупрессивных медикаментов, таких как ингибиторы кальциневрина (ИКН) или кортикостероиды.

Доступные антилимфоцитарные препараты включают в себя антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) и ОКТ3 – моноклональные антитела к CD3-комплексу Т-клеток. Базиликсимаб и даклизумаб – это два АР-ИЛ2, которые в настоящее время доступны во многих странах, связывают CD25-антиген на поверхности активированных Т-лимфоцитов и тем самым конкурентно ингибируют активацию лимфоцитов, опосредованных ИЛ2, что является решающей фазой клеточной иммунной реакции отторжения трансплантата.

Обоснование

- Имеются доказательства высокого уровня о том, что преимущества использования АР-ИЛ2 по отношению к их неиспользованию

(или плацебо) перевешивают вред для широкого круга реципиентов с различным иммунологическим риском и сопутствующей комбинацией иммуносупрессивных препаратов.

- Имеются доказательства среднего уровня о том, что использование лимфоциторазрушающего агента по отношению к его неиспользованию (или плацебо) снижает риск острого отторжения и гибели трансплантата у пациентов с высоким иммунологическим риском.

- Имеются доказательства среднего уровня, полученные среди широкой выборки пациентов с различными уровнями иммунологического риска и режимом сопутствующих иммуносупрессивных препаратов, о том, что по сравнению с АР-ИЛ2 использование лимфоциторазрушающего агента снижает риск острого отторжения, но увеличивает риск инфекций и возникновения злокачественных новообразований.

- Экономические оценки применения АР-ИЛ2 демонстрируют более низкие затраты и более высокую выживаемость трансплантата по сравнению с использованием плацебо.

- Хотя существуют скудные данные по реципиентам почек моложе 18 лет, нет никаких биологически обоснованных причин для квалификации возраста в качестве основания для модификации эффекта от лечения, и эффект лечения АР-ИЛ2, по-видимому, является однородным для широкого круга групп пациентов.

- Индукционная терапия с использованием лимфоциторазрушающих антител снижает число случаев острого отторжения по сравнению с использованием АР-ИЛ2, но не доказано, что она продлевает выживание трансплантата.

- Индукционная терапия с использованием лимфоциторазрушающих антител увеличивает число случаев серьезных неблагоприятных последствий.

- Для 18-летних реципиентов и старше, имеющих высокий риск острого отторжения, преимущества индукционной терапии с использованием лимфоциторазрушающих антител перевешивают вредные последствия.

В большом количестве длительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у взрослых было доказано что индукционная терапия либо с применением лимфоциторазрушающих агентов, либо АР-ИЛ2 снижает количество острых отторжений у пациентов, получающих «двойную терапию» (ИКН и преднизолон) или «тройную терапию» (ИКН, анти-

пролиферативный агент, например микофенолат или азатиоприн и преднизолон). Индукция лимфоциторазрушающими антителами также снижает риск потери трансплантата, при этом в более поздних исследованиях выявлено, что АР-ИЛ2 снижает риск потери трансплантата без летального исхода, но не общей потери трансплантата.

Пероральная поддерживающая терапия не может дать немедленного воздействия на иммунитет, когда это наиболее необходимо, что имеет место во время трансплантации и презентации антигена. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства пероральных поддерживающих агентов могут отсрочить свой полноценный эффект на иммунные клетки.

Эффективность и безопасность АР-ИЛ2 (по сравнению с применением плацебо или отсутствием лечения) были подтверждены в самом последнем Кокрановском обзоре по 30 рандомизированным исследованиям, охватывающим 4670 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 3 лет. По данным этого обзора, применение АР-ИЛ2 последовательно снижало риск острого отторжения (например, для острого отторжения, подтвержденного биопсией: 14 рандомизированных исследований, 3861 пациент, относительный риск (ОР) (ОР=0,77, 0,64–0,92) и потери трансплантата (без летального исхода: 16 исследований, 2973 пациента, ОР=0,74, 0,55–0,99).

АР-ИЛ2 не влияет на общую летальность (24 исследования, n=4468 пациентов, ОР=0,73, 0,50–1,07), риск возникновения злокачественных новообразований (14 РКИ, n=3363 пациента, ОР=0,70, 0,38–1,29) или инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) (17 РКИ, n=3767 пациентов, ОР=0,90, 0,76–1,06), во всех случаях отдано предпочтение АР-ИЛ2 (все результаты получены по истечении 1 года наблюдения). Использование АР-ИЛ2 также найдено более экономически эффективным по сравнению с плацебо.

Доказательства по подтверждению безопасности и эффективности воздействия лимфоциторазрушающих антител более ограничены, чем при АР-ИЛ2. Мета-анализ семи рандомизированных исследований (n=794), когда было проведено сравнение применения лимфоциторазрушающих агентов с плацебо или отсутствием лечения, дал результат в виде сокращения числа гибели трансплантата (ОР=0,66, 0,45–0,96). При проведении мета-анализа

отдельных пациентов по пяти из этих же исследований (n=628) снижение числа гибели трансплантатов по истечении 2-х лет было больше среди пациентов с высоким уровнем предсуществующих антител (ПсА) (ОР=0,12, 0,03–0,44) по сравнению с сокращением риска для пациентов без высокого уровня ПсА (ОР=0,74, 0,50–1,09).

С момента публикации этих мета-анализов были проведены и другие исследования, сравнивающие применение лимфоциторазрушающих агентов с плацебо или отсутствием разрушающих агентов. В одноцентровом РКИ сенситизированные пациенты были рандомизированы на тех, кому сделана индукция АТГ, и тех, кому не сделана индукция АТГ. Пациенты с индукцией АТГ продемонстрировали снижение числа острых отторжений и улучшение выживания трансплантата.

В трехплечевом РКИ количество подтвержденных биопсией острых отторжений по истечении 6 мес было наивысшим у получивших трансплантат от умерших доноров, получающих такролимус, азатиоприн и преднизолон без индукции (25,4 %, n=185), по сравнению с группой получающих такролимус, азатиоприн и преднизолон и АТГ (15,1 %, n=184), а также группой получающих циклоспорин А, азатиоприн, преднизолон и АТГ (21,2 %, n=186). Тем не менее, ЦМВ-инфекция имела место у 16, 24 и 28 % пациентов, входящих в эти группы соответственно (p=0,012).

Аналогичным образом лейкопения, тромбоцитопения, лихорадка и сывороточная болезнь были более распространенными в двух группах, где пациенты получали индукцию АТГ.

Имеются доказательства высокого уровня о том, что применение АР-ИЛ2 по сравнению с плацебо увеличивает выживание трансплантата, но не снижает общую летальность, что, в общем итоге, эффективнее применять превентивные меры для предотвращения острого отторжения (см. профиль доказательств и сопровождающие доказательства во вспомогательных табл. № 1–4 на [top://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc](http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc)).

Существует множество РКИ, сравнивающих АР-ИЛ2 и лимфоциторазрушающие агенты. Большинство этих исследований были небольшими по объему и низкого уровня доказательности. Мета-анализ девяти РКИ (n=778) не обнаружил разницы в показателях клинического острого отторжения по истечении 6 мес.

Не было обнаружено никаких различий в выживании трансплантата или выживании пациента. С момента окончания этого мета-анализа были проведены и другие РКИ.

Крупнейшее и высокодоказательное РКИ ($n=278$) сравнивало АТГ и даклизумаб после трансплантации от умершего донора, отобранных по критерию наличия высокого риска отсроченной функции трансплантата и/или острого отторжения. Это РКИ не обнаружило разницы по основным показателям (выживание трансплантатов и пациентов), но группа с индукцией АТГ имела меньшее количество подтвержденных биопсией острых отторжений и большее количество инфекций по сравнению с пациентами группы с использованием даклизумаба.

По данным обновленного Кокрановского обзора, риск острого отторжения был выше в случаях применения АР-ИЛ2, чем лимфоциторазрушающих агентов (девять РКИ, $n=1166$, ОР=1,27, 1,00–1,61), но риск потери трансплантата (12 РКИ, $n=1430$, ОР=1,10, 0,73–1,65) и смертность не были существенно отличающимися (13 РКИ, $n=1670$, ОР=1,28, 0,74–2,20).

По сравнению с лимфоциторазрушающими агентами риск ЦМВ-инфекции (13 РКИ, $n=1480$, ОР=0,69, 0,49–0,97) и злокачественных новообразований (шесть РКИ, $n=840$, ОР=0,23, 0,06–0,93) является более низким при приеме АР-ИЛ2.

Таким образом, существует среднего уровня доказательная база для выбора между АР-ИЛ2 и антилимфоцитарными антителами. Разрушающие антитела имеют преимущества для предотвращения острого отторжения, но остается неясным, приводит ли это к повышению выживания трансплантатов. Лимфоциторазрушающие агенты приводят к большему количеству инфекций.

Было сделано несколько аналитических сопоставлений между различными лимфоциторазрушающими агентами. Тем не менее, остается неясным, какие из этих агентов лучше. В мета-анализах не представляется возможным обнаружить очевидные различия в воздействии различных лимфоциторазрушающих агентов на острое отторжение или выживание трансплантата.

Алемтузумаб (кэмпас) является гуманизированным моноклональным анти-CD52 антителом, которое разрушает лимфоциты. В Соединенных Штатах Америки FDA одобрил этот препарат

для использования у пациентов с В-клеточным лимфомами. Было проведено несколько небольших РКИ по изучению использования алемтузумаба в качестве индукционного агента у реципиентов почек. Всем этим РКИ не хватало статистической силы для изучения влияния алемтузумаба на выживание пациентов, выживание трансплантатов или острое отторжение. Во многих РКИ были различия между сравниваемыми группами помимо алемтузумаба, что затрудняло точное установление различий именно в его воздействии в чистом виде.

Например, в одноцентровом РКИ 65 реципиентов почек от умерших доноров получили индукцию алемтузумабом с отсроченной монотерапией такролимусом, результаты сравнили с 66 пациентами, получавшими мофетилмикофенолат, кортикостероиды и не получавшими индукционную терапию. При сроке 12 месяцев уровень доказанных биопсией случаев острого отторжения составил 20 % против 32 % в двух группах соответственно ($p=0,09$).

Среди 21 пациента с высоким иммунологическим риском на такролимусе в сравнении с использованием четырех доз АТГ (плюс такролимус, мофетилмикофенолат и стероиды) было два против трех случаев острого отторжения соответственно.

Среди 20 пациентов, рандомизированных на алемтузумаб с низкой дозой циклоспорина А, против 10 пациентов на циклоспорине А с азатиоприном и преднизолоном было подтвержденных биопсией острых отторжений 25 % против 20 % соответственно.

Девяносто реципиентов почек от трупных доноров были рандомизированы на индукцию АТГ алемтузумабом или даклизумабом, при этом те, кто получал алемтузумаб, также получали низкие дозы такролимуса, мофетиламикофенолат (500 мг два раза в день) и не получали преднизолон. Две оставшиеся группы получали мофетиламикофенолат (1000 мг два раза в день) и преднизолон. После 2 лет мониторинга острое отторжение наблюдалось у 20, 23 и 23 % в трех группах соответственно, но в группе алемтузумаба на грани статистической достоверности отмечены меньшее выживание трансплантата без учета летальности ($p=0,05$) и больше случаев хронической нефропатии трансплантата ($p=0,008$) (12, 13).

В общей сложности эти небольшие исследования не смогли четко продемонстрировать, что преимущества перевешивают негативные

последствия индукции алемтузумабом у реципиентов почек.

Для реципиентов, получавших АР-ИЛ2, сокращение числа случаев острого отторжения и гибели трансплантата без увеличения количества серьезных неблагоприятных последствий создает благоприятный баланс пользы и вреда для большинства пациентов. Однако вполне возможно, что иногда у реципиентов с низким уровнем риска острого отторжения и гибели трансплантата выгода при применении индукции АР-ИЛ2 может быть слишком мала для того, чтобы перевесить даже незначительные неблагоприятные последствия (особенно затраты в развивающихся странах) и, таким образом, в этом случае неназначение АР-ИЛ2 является разумным.

В отличие от АР-ИЛ2, индукционная терапия с лимфоциторазрушающими антителами увеличивает число случаев серьезных неблагоприятных последствий. Для реципиентов почек, получающих лимфоциторазрушающие антитела, сокращение числа случаев острого отторжения должно быть сбалансировано против роста случаев тяжелых инфекций. Это равновесие может благоприятствовать приему разрушающих агентов для некоторых, но не всех пациентов. Логично было бы предположить, что шансы на благоприятный баланс между пользой и вредом могут быть максимизированы путем ограничения использования лимфоциторазрушающих агентов у пациентов с повышенным риском острого отторжения.

По данным мета-анализа пяти рандомизированных исследований, сравнивших применение индукции лимфоциторазрушающими антителами и неприменение такой индукции (или плацебо), сокращение случаев потери трансплантата было больше у пациентов с высокими предсуществующими антителами.

К сожалению, существует всего несколько, если вообще таковые имеются, исследований, сравнивающих относительную эффективность лимфоциторазрушающих агентов против АР-ИЛ2 в подгруппах пациентов с повышенным иммунологическим риском. Тем не менее, данные наблюдений могут быть использованы для количественной оценки риска острого отторжения и гибели трансплантата, и тем самым можно определить пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от приема лимфоциторазрушающих агентов по сравнению с АР-ИЛ2.

Факторы риска острого отторжения включают в себя:

- количество несовместимостей по HLA (А),
- молодой возраст реципиента (В),
- пожилой возраст донора (В),
- афроамериканское этническое происхождение (в США) (В),
- предсуществующие антитела > 0 % (В),
- наличие донорспецифических антител (В),
- несовместимость по группе крови (В),
- отсроченная функция трансплантата (В),
- время холодовой ишемии > 24 ч (С),

где А – универсальный/общепризнанный фактор, В – согласие с этим фактором большинства специалистов, С – результаты единичных исследований.

Ретроспективные обсервационные исследования выявили ряд факторов риска острого отторжения после трансплантации почек. Более молодые реципиенты подвергаются риску значительно больше, чем более взрослые, хотя не существует четкого возрастного порога, после которого повышается этот риск. Более молодые реципиенты могут также с большим успехом перенести серьезные неблагоприятные последствия дополнительной иммуносупрессивной терапии, что создает условия для лечения более молодых реципиентов лимфоциторазрушающими антителами в сравнении с АР-ИЛ2.

Почки от более пожилых доноров могут повышать риск острого отторжения у реципиента, но критический возрастной порог четко не определен.

Количество HLA-несовместимостей между реципиентом и донором связано с риском острого отторжения, но совсем небольшое количество исследований свидетельствует о едином заключении по количеству или типу несовместимостей (класс 1 [AB] или класс 2 [DR]), увеличивающих риск острого отторжения.

В США этническая принадлежность к афроамериканской расе считается фактором, повышающим риск острого отторжения.

Для реципиентов органов от умерших доноров критическое время холодовой консервации трансплантата >24 ч считается фактором, повышающим риск острого отторжения.

Отсроченная функция трансплантата также ассоциировалась с риском острого отторжения, хотя к тому времени, когда становится понятным, что функция трансплантата будет отсро-

ченной, вероятно бывает слишком поздно принимать решение использовать или не использовать лимфоциторазрушающие агенты или АР-ИЛ2. Однако индукция с лимфоциторазрушающим агентом может быть использована в случаях повышенного риска отсроченной функции трансплантата, таких как донорство

с расширенными критериями или пролонгированный срок консервации.

Наконец, наличие предсуществующих антител связано с повышенным риском острого отторжения.

(Продолжение следует)