

Gregor Mlinšek¹

Baziliksimumab

PREDSTAVITEV

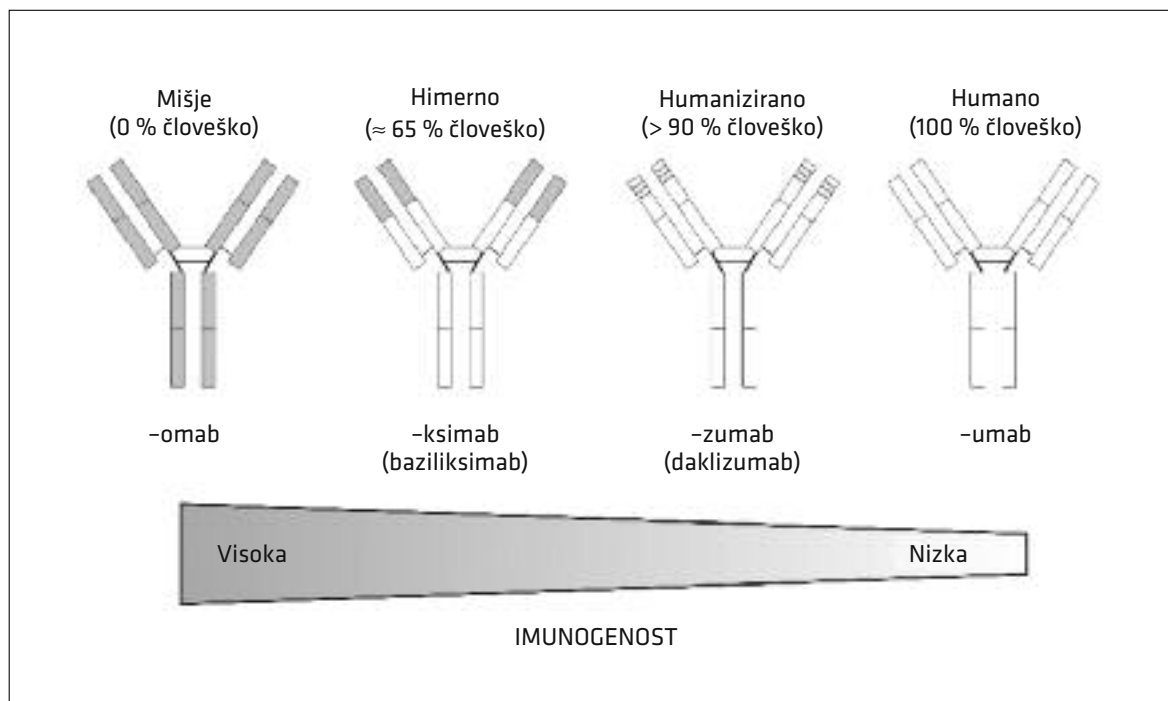
Baziliksimumab je rekombinantno himerno humano-mišje monoklonsko protitelo IgG1 (slika 10.1), ki je selektivno usmerjeno proti α verigi receptorja interlevkina 2 (IL-2R), imenovani CD (angl. *cluster of differentiation*) 25 (slika 10.2). Proizvajajo ga z metodo rekombinantne DNA tehnologije na liniji mielomskih celic miši. Je proizvod podjetja Novartis, tržijo ga pod imenom Simulect®, ki je sterilni liofilizat baziliksimumaba. Njegovo uporabo je Ameriška agencija za hrano in zdravila odobrila leta 1998.

Baziliksimumab je namenjen za preprečitev akutne zavrnitvene reakcije pri *de novo* alogenski presaditvi ledvice, ob hkratni uporabi inhibitorja kalcinevrina (ciklosporina ali takrolimusa) in glukokortikoidov (1). V aneksu k produktni monografiji navajajo, da je baziliksimumab v prej omenjeni kombinaciji namenjen za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice, ko je senzibilizacija prejemnika izražena z ravni reaktivnih protiteles proti darovalcu manjša od 80 % ali pri trojni imunosupresiji, kjer se poleg inhibitorja kalcinevrina in glukokortikoidov uporablja tudi mikofenolat ali azatioprin (2). V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana baziliksimumab uporabljamo pri bolnikih, ki imajo majhno imunološko tveganje za akutno zavrnitveno reakcijo. Čeprav je baziliksimumab registriran le za uporabo pri presaditvi ledvic, se uporablja tudi pri presaditvi jeter in srca (3, 4). Poleg uporabe v indukcijski imunosupresiji pri presaditvah so opisali njegovo uporabo tudi za zdravljenje na glukokortikoide odporne zavrnitvene reakcije jeter ali pri zdravljenju reakcije presadka proti gostitelju (5, 6). Baziliksimumab je namenjen uporabi pri odrasli populaciji in pri otrocih starih 1–17 let. Namen baziliksimumaba kot indukcijskega zdravila je zagotoviti močno imunosupresijo v zgodnjem obdobju po presaditvi, ko je tveganje za zavrnitev največje. Vzrok za večje imunološko tveganje v zgodnjem pooperativnem obdobju je v imunskem prepoznavanju med prejemnikom in presadkom, ki je v zgodnji dobi drugačno kot kasneje.

Prejemnikovi limfociti T prepoznajo antigene na površju antigen predstavitvene celice (APC) darovalca drugače kot antigene, ki jim jih predstavijo lastne, prejemnikove APC. V prvem primeru gre za neposredno prepoznavanje, pri katerem prejemnikovi limfociti T kot tujek prepoznajo celoten kompleks humanega levkocitnega antigena (HLA) darovalčeve APC. V drugem primeru pa gre za posredno prepoznavanje antigena, ki ga prejemnikove APC na površju predstavijo vezanega na HLA. Pri neposrednem prepoznavanju je imunski odziv intenzivnejši, saj se aktivira večje število klonov limfocitov T z različno antigensko specifičnostjo. Zaradi tega mora biti v zgodnjem obdobju po presaditvi imunosupresija močnejša. Sčasoma število darovalčevih APC upade, kar prispeva k manjši intenzivnosti imunskega odgovora. Deloma je to razlog, da se zmanjša tudi potreba po intenzivni imunosupresiji. Odmerki imunosupresivov so sprva veliki, a jih pričnemo postopno zmanjševati in jih po 4–12 tednih znižamo na vzdrževalno raven, ki potem ostaja dokaj nespremenjena ves čas delovanja presadka (7).

Do prihoda ciklosporina leta 1980 so bili od imunosupresivov na voljo glukokortikoidi in azatioprin. Enoletno preživetje presajenih ledvic je takrat znašalo približno 50 %. Ciklosporin je preživetje presajene ledvice bistveno podaljšal, saj je skupaj z drugima učinkovinama omogočal močno imunosupresijo v začetnem obdobju po presaditvi. Kljub temu se je iskanje učinkovitega indukcijskega zdravila nadaljevalo. Konjski antilimfocitni globulin, ki je bil sicer v klinično uporabo previdno vpeljan že leta 1966, je povzročal serumsko bolezen in anafilaktično reakcijo. Poleg tega so ugotovili, da trojna

¹ Doc. dr. Gregor Mlinšek, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; gregor.mlinsek@gmail.com

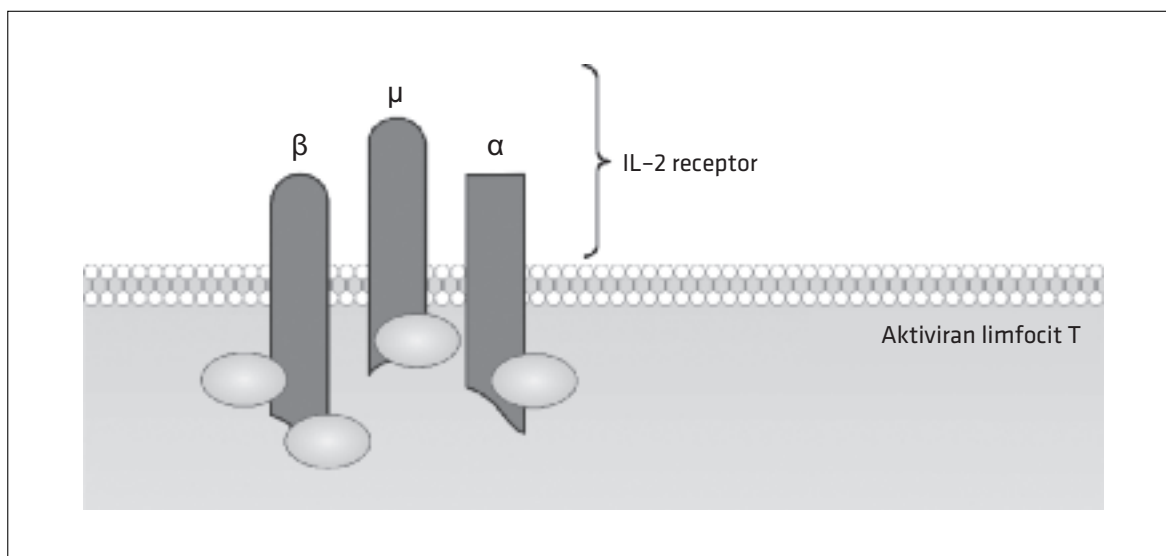


Slika 10.1. Humaniziranje terapevtskih protiteles je zmanjšalo njihovo imunogenost (8, 9).

Imunosupresija (glukokortikoid, ciklosporin in azatioprin) ni prinesla enakih uspehov vsem skupinam bolnikov. Bolniki z zakasnelim ledvičnim delovanjem, visoko senzibilizirani bolniki, Afroameričani, bolniki s sladkorno boleznijo ter kroničnim hepatitisom B in C so imeli slabše preživetje presajene ledvice. Pokazali so se tudi stranski učinki trojne imunosupresije – ne le krajše preživetje presadka zaradi nefrotoksičnosti, temveč tudi večja umrljivost bolnikov zaradi okužb, malignih bolezni in sistemskih presnovnih učinkov takrat obstoječih imunosupresivov. Navedene težave so rešili s prečiščevanjem in standardizacijo pridobivanja poliklonskih protilimfocitnih protiteles ter z razvojem virusne profilakse in humaniziranih monoklonskih protiteles proti IL-2R (baziliksimumab in daklizimumab). Slednja so omogočila vzdrževanje zadostne imunosupresije ob apliciranju manjšega odmerka glukokortikoidov in zaviralcev kalcinevrina, s čimer se je zmanjšalo število neželenih učinkov (7).

NAČIN DELOVANJA

Molekulo CD25, imenovano tudi antigen CD25, predstavlja α veriga IL-2 receptorja. Skupaj z β in γ verigo tvori IL-2R kompleks kot prikazuje slika 10.2. Ta se na površini limfocita T izrazi po srečanju z aloantigenom, kar predstavlja aktivacijo limfocita T. Protitelo baziliksimumab je selektivno usmerjeno proti CD25 antigenu IL-2R kompleksa na površju aktiviranih limfocitov T, na katerega se veže z veliko afiniteto ($K_D = 0,1$ nM). Popolna zavora IL-2R je zagotovljena, dokler je serumska koncentracija baziliksimumaba višja od 0,2 mg/ml, kar po aplikaciji dvakrat po 20 mg Simulecta® (20 mg pred presaditvijo in 20 mg četrti dan po njej) običajno traja štiri do šest tednov. Vezava baziliksimumaba na antigen CD25 zavre fosforilacijo signalnih molekul kot so Jak (angl. *Janus kinaze*), Jak3 in STAT6a/b (angl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 6a/b*) v aktivacijski poti limfocita T, ki jo sicer sproži vezava interleukina (IL) 2 na IL-2R. S tem baziliksimumab zavre učinke IL-2 na limfocite T. Selektivno zavre CD3+ in CD4+ limfocite T, ki na svojem površju izražajo IL-2R. Drugih limfocitov T ne zavira in ne povzroča zavore kostnega mozga. Na opisan način baziliksimumab prepreči nadaljnjo aktivacijo in proliferacijo limfocitov T ter posredno zavre aktivacijo limfocitov B, ki so odgovorni za produkcijo protiteles usmerjenih proti presajenemu organu. Ko koncentracija baziliksimumaba pade pod 0,2 mg/ml, se izražanje antigena CD25 povrne na osnovno vrednost v enem do dveh tednih (1, 10).



Slika 10.2. Receptor interlevkina 2 s prikazano α , β in μ podenoto (11). IL-2 – interlevkin 2.

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in porazdelitev

Baziliksimumab apliciramo intravensko v dveh odmerkih po 20 mg, najprej dve uri pred presaditvijo in četrty dan po presaditvi. V primeru hude preobčutljivostne reakcije ali takojšnje odpovedi presadka se drugi odmerek opusti. Odmerek za otroke je potrebno prilagoditi njihovi teži.

Opravljenih je bilo več raziskav s celokupnimi odmerki baziliksimumaba od 15 do 150 mg (1). V eni od raziskav je maksimalna koncentracija (C_{max}) po aplikaciji prvega odmerka baziliksimumaba (20 mg) znašala 5,2–87 mg/ml, po aplikaciji drugega odmerka (20 mg) četrty dan pa 6,9–131 mg/ml. Površina pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC) je znašala 104 ± 22 mg \times dan/ml (12). V raziskavah, kjer so ljudem aplicirali do 60 mg baziliksimumaba, so bile spremembe C_{max} in AUC sorazmerne apliciranemu odmerku (1). Volumen porazdelitve (V_d) baziliksimumaba v ravnovesnem stanju je pri eni od raziskav znašal $8,6 \pm 4,1$ L, kar presega volumen plazme in kaže na porazdelitev tudi izven cirkulirajočega volumna. Celokupni očistek je znašal 41 ± 19 ml/h in razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) $7,2 \pm 3,2$ dneva. Pri odraslih telesna teža in spol nista imela pomembnega vpliva na V_d in očistek. Starost, spol in rasa pa niso vplivali na $t_{1/2}$ (1).

Kovarik in sodelavci so pri otrocih starih 1–11 let odmerek baziliksimumaba določali bodisi glede na telesno površino (dvakrat po 12 mg/m²) ali v fiksnem odmerku (dvakrat po 10 mg pri telesni teži < 40 kg in dvakrat po 20 mg pri teži > 40 kg). Povprečna vrednost C_{max} je znašala $5,9 \pm 2,2$ mg/ml ob prilagajanju odmerka na površino telesa in $5,7 \pm 2,0$ mg/ml ob fiksnem odmerku, AUC vrednost pa 43 ± 19 mg \times dan/ml in 59 ± 33 mg \times dan/ml. Očistek baziliksimumaba je bil pri otrocih približno polovico tolikšen kot pri odraslih (17 ± 6 ml/h), V_d je bil zmanjšan ($4,8 \pm 2,1$ L), medtem ko je bil $t_{1/2}$ povečan ($9,5 \pm 4,5$ dan) (13). Povprečno trajanje koncentracije, ki je zagotavljala nasičenost IL-2R (> 0,2 mg/ml) je bilo 31 dni pri odmerjanju glede na telesno površino (dvakrat po 12 mg/m²) in 36 dni pri fiksnem odmerku (dvakrat po 10 mg ali dvakrat po 20 mg). Farmakokinetične lastnosti baziliksimumaba povzema tabela 10.1.

Presnova in izločanje

Protitelesa se iz krvnega obtoka izločajo s pomočjo fagocitnih in endotelnih celic retikuloendotelijskega sistema po dveh glavnih poteh (9):

- z nespecifičnim izločanjem in
- s pomočjo odstranitve, ki je odvisna od vezave protitelesa na antigen, na membrani celice, čemur sledi endocitoza in razgradnja protitelesa v lizosomu.

Tabela 10.1. Farmakokinetični parametri baziliksimuma pri odraslih in otrocih (1, 12, 13). C_{max} – maksimalna koncentracija, $t_{1/2}$ – razpolovni čas izločanja, V_d – volumen porazdelitve, AUC – površina pod koncentracijsko krivuljo (angl. *area under the curve*).

	C_{max} (mg/L)	$t_{1/2}$ (dan)	Očistek (ml/h)	V_d (L)	AUC (mg × dan/ml)
Odrasli	7,1 ± 5,1	7,2 ± 3,2	41 ± 19 37 ± 15 ^d 29 ± 14 ^e 18 ± 8 ^f	8,6 ± 4,1	104 ± 22
Otroci	5,7 ± 2,0 ^a 5,9 ± 2,2 ^b	9,5 ± 4,5 ^c 9,1 ± 3,9 ^c	17 ± 6 ^c 31 ± 19 ^d	4,8 ± 2,1 ^c 7,8 ± 5,1 ^d	59 ± 33 ^a 43 ± 19 ^b

^a fiksni odmerek (zajeti vsi otroci)^b odmerek prilagojen na telesno površino (zajeti vsi otroci)^c otroci < 12 let^d 12-16 let^e ob dvotirni imunosupresiji (glukokortikoid in ciklosporin)^f ob dodatku azatioprina^f ob dodatku mofetil mikofenolata

Oba načina potekata vzporedno. Ledvica in jetra pri presnovi oz. odstranjevanju protiteles nimata pomembne vloge, razen v patoloških stanjih, kjer prihaja do okvare endotela (9).

Na očistek baziliksimuma imata pomemben vpliv azatioprin in mofetil mikofenolat (MMF). Očistek ob dvotirni imunosupresiji (ciklosporin in glukokortikoidi) je znašal 37 ± 15 ml/h. Ob dodatku azatioprina je upadel na 29 ± 14 ml/h, ob dodatku MMF pa na 18 ± 8 ml/h ($p < 0,001$). Posledično se je nasičenje IL-2R podaljšalo s 36 ± 14 dni na 50 ± 20 dni (azatioprin) in na 59 ± 17 dni (MMF). To pomeni, da je bila zasedenost CD25 v primeru dodatka azatioprina in mikofenolata podaljšana v povprečju za 39 % oz. 64 %. Trajanje nasičenosti IL-2R se v skupini 27 bolnikov, pri katerih je v prvih šestih mesecih po presaditvi ledvice prišlo do akutne zavrnitvene reakcije, ni razlikovalo od trajanja nasičenosti IL-2R pri ostalih bolnikih, pri katerih do zavrnitve ni prišlo.

Pri otrocih, ki so jim presadili ledvico, so pri indukcijskem zdravljenju z baziliksimumom opazili višje koncentracije ciklosporina v krvi (14). Domnevajo, da zmanjšan očistek ciklosporina povzročajo spremembe v citokromskem sistemu, kar nakazuje na možnost manjše presnove.

Prilagajanje odmerka

Ker se baziliksimum ne izloča skozi ledvice ali jetra, odmerka glede na ledvično ali jetrno delovanje ne prilagajamo. Čeprav vemo, da azatioprin in MMF zmanjšujeta očistek baziliksimuma, odmerka baziliksimuma zaradi tega ne spreminjamo (15). Baziliksimum uporabljamo v odmerkih kot je opisano v nadaljevanju.

Interakcije

Jetrni encimi, ki presnavljajo ksenobiotike, kot npr. citokrom P450, niso udeleženi pri eliminaciji monoklonskih protiteles. Zaradi tega se presnovnih interakcij med zdravili, ki so značilne za majhne molekule, ne pričakuje (1, 16). Kljub temu so bile dokumentirane interakcije med monoklonskimi imunoglobulini in majhnimi molekulami. Azatioprin in MMF zmanjšata očistek baziliksimuma, kot je to opisano zgoraj (1, 15).

Poleg ciklosporina, glukokortikoidov, azatioprina in MMF so v kliničnih raziskavah hkrati z baziliksimumom uporabili tudi več drugih zdravil (analgetike, kalcijeve antagoniste, zaviralce receptorjev β , sistemska protivirusna in protiglivična zdravila, antibiotke ter diuretike), vendar dodatnih neželenih učinkov niso opazili.

Imunogenost baziliksimuma je majhna. Le štirje od 339 (1,2 %) prejemnikov baziliksimuma so razvili protitelesa proti njemu, brez kliničnih posledic. V drugi raziskavi, ki je zajela 172 bolnikov so opazili razvoj človeških protiteles proti mišjim antigenom pri štirih od 34 bolnikov, ki so poleg baziliksimuma hkrati prejeli tudi muromonab-CD3 (OKT3) in pri dveh od 138 bolnikov, ki OKT3 niso prejeli (1).

NEŽELENI UČINKI

V kliničnih raziskavah so poskusno aplicirali baziliksımab do skupno 150 mg v 24 urah, vendar ob tem ni bilo akutnih neželenih učinkov (1).

Baziliksımab se sme aplicirati le pod strogim medicinskim nadzorom. Do pogostih neželenih učinkov sicer ne prihaja. Opisali so akutne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, tako pri prvi aplikaciji kot pri naknadni izpostavitvi po nekaj mesecih. Opisan je bil tudi sindrom sproščanja citokinov in sindrom povečane prepustnosti kapilar (17, 18). V okviru preobčutljivosti so opisali hipotenzijo, tahikardijo, srčno popuščanje, dispnejo, bronhospazem, pljučni edem, respiratorno odpoved, urtikarijo, izpuščaj, srbečico in kihanje. Če se pojavi huda hipersenzitivnostna reakcija, je potrebno infuzijo baziliksımba prekiniti in zdraviti anafilaktično reakcijo.

Baziliksımab bolniki v splošnem dobro prenašajo. Analiza s placebom kontroliranih štirih študij, ki so zajele 1.184 bolnikov s presajeno ledvico, je pokazala, da je najpogosteje prihajalo do gastrointestinalnih motenj (zaprtje, slabost, trebušne bolečine, bruhanje in driska). Pojavile so se pri 69 % bolnikov, ki so prejeli baziliksımab in pri 67 % tistih, ki so prejeli placebo ter ostalo trotirno imunosupresivno terapijo. Statistično značilnih razlik med skupinama, ki bi jih bilo možno pripisati baziliksımbu, ni bilo. Drugi stranski učinki, do katerih je prihajalo pri več kot 10 % bolnikov, ki so med drugim prejeli baziliksımab so bili (18):

- bolečine,
- periferni edemi,
- vročina,
- virusne okužbe,
- dispneja,
- okužba zgornjih dihal ali sečil,
- akne,
- hipertenzija,
- glavobol,
- tremor,
- nespečnost,
- elektrolitno neravnotežje,
- hiperglikemija,
- hiperholesterolemija,
- hiperurikemija in
- anemija.

Tudi pri laboratorijskih parametrih in vitalnih znakih statistično značilnih ali klinično pomembnih razlik med skupinama, ki so prejele baziliksımab ali placebo, ni bilo (19–22).

Pri bolnikih, ki so prejeli baziliksımab in trojno imunosupresijo je bila incidenca hudih okužb s citomegalovirusom večja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (11 % proti 5 %) (18). V kliničnih raziskavah, pri katerih so bolniki prejeli trojno imunosupresijo, od indukcijske terapije pa baziliksımab ali Thymoglobulin, je bil baziliksımab povezan z manjšo ali primerljivo incidenco neželenih učinkov, predvsem okužb (23, 24). Pri eni od raziskav je prišlo do okužbe pri 16 % bolnikov, ki so prejeli baziliksımab in pri 48 % bolnikov, ki so prejeli ATGAM® ($p < 0.001$) (25).

Po indukciji z baziliksımbom v primerjavi s placebom ni bilo statistično značilnega povečanja incidence malignih obolenj (25).

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Baziliksımab uporabljamo pri presaditvi ledvice v primerih majhnega imunološkega tveganja za razvoj akutne zavrnitvene reakcije. V skladu z navodili proizvajalca ga apliciramo v bolusu ali 20–30 minutni infuziji. Prvi odmerek 20 mg apliciramo dve uri pred presaditvijo, drugi odmerek 20 mg pa četrti

dan po presaditvi. Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 35 kg, je skupni odmerek 20 mg razdeljen v dva odmerka po 10 mg. Pri otrocih težjih od 35 kg je odmerek enak odmerku pri odraslih osebah. Pri osebah starejših od 65 let odmerka ni potrebno prilagajati (1, 18).

Zdravilo se sme pred presaditvijo aplicirati le, če je povsem gotovo, da bo prejemnik organ prejel. Zdravila ne smemo uporabljati pri znani preobčutljivosti nanj, pri nosečnicah ali pri doječih ženskah. V primeru, da je prišlo po prvem odmerku do odpovedi presadka ali hude preobčutljivostne reakcije, drugega odmerka ne apliciramo (1).

Če pride po presaditvi do razvoja akutne humoralne zavrnitvene reakcije, ki zahteva zdravljenje s plazmaferezo, pri kateri nehote med drugim odstranimo tudi približno 65 % apliciranega baziliksimuma tekom ene procedure, je po nekaj plazmaferezah potrebna aplikacija nadomestnega odmerka 20 mg baziliksimuma, kar v navodilih proizvajalca sicer ni navedeno (26). Drug primer, ko apliciramo dodaten odmerek baziliksimuma, je v primeru, da pride v zgodnjem obdobju po presaditvi do razvoja hude okužbe, ki zahteva začasno ukinitve vse ali večine druge običajne protirne imunosupresije.

POSEBNOSTI

Primerjava učinkovitosti baziliksimuma s placebom ali s presaditvijo brez indukcijske imunosupresije

Več randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav je ugotavljalo učinkovitost baziliksimuma ob dvojni ali trojni imunosupresiji (19–22, 27). Dodatek baziliksimuma je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal incidenco z biopsijo dokazane akutne zavrnitvene reakcije (angl. *biopsy proven acute rejection*, BPAR) šest in/ali 12 mesecev po presaditvi. V eni od raziskav je bilo relativno zmanjšanje incidence akutne zavrnitve 40,4 % (28 % ob baziliksimumu proti 34,9 % ob placebo). V stopnji histološke prizadetosti pri BPAR med obema skupinama ni bilo statistično značilnih razlik (19, 21, 22).

Incidenca zavrnitve, ki je bila odporna na glukokortikoide in je zahtevala zdravljenje s poliklonskimi protilimfocitnimi protitelesi, je bila ob indukciji z baziliksimumom in dvojni imunosupresiji značilno manjša kot v skupini, ki je prejela placebo, tako šest mesecev (10,0 % proti 23,1 %; $p < 0,001$) kot 12 mesecev po presaditvi (20,2 % proti 29,9 %; $p < 0,05$) (19, 21). Pri trojni imunosupresiji, ko je bil zaviralcu kalcinevrina in glukokortikoidu dodan še azatioprin ali MMF, razlike niso bile več statistično značilne (5,4 % proti 9,9 % pri azatioprinu in 5,1 % proti 7,8 % pri MMF) (20, 22). V skupini, ki je prejela baziliksimum, je bil povprečni dnevni odmerek glukokortikoida po dveh in štirih tednih značilno manjši kot v skupini, ki je prejela placebo. Ta ugotovitev je posledica nižje incidence akutne zavrnitve ob indukciji z baziliksimumom (19, 21, 22). Od četrtega tedna dalje je statistično značilno manjše število bolnikov, ki so prejeli baziliksimum v primerjavi s placebom, prejelo oralne glukokortikoide. Leto dni po presaditvi je glukokortikoide prejelo 25 % prejemnikov baziliksimuma in 61 % prejemnikov placeba. Glavni vzrok za vzdrževanje glukokortikoida je bilo zakasnelo delovanje presajene ledvice (angl. *delayed graft function*, DGF) ali akutna zavrnitev (27).

V raziskavi, kjer so bolniki prejeli dvotirno imunosupresijo, se je prejemnikom baziliksimuma ledvično delovanje vzpostavilo hitreje kot prejemnikom placeba. Do pojava diureze že v operacijski dvorani je prihajalo pogosteje kot pri prejemnikih placeba (94 % proti 87 %) (19). Očistek kreatinina je bil v splošnem podoben pri obeh skupinah, v nekaterih primerih pa je bil po prejemu baziliksimuma ugotovljen večji očistek (19–22). Prva dva tedna po presaditvi je bila povprečna serumska koncentracija kreatinina po indukciji z baziliksimumom značilno manjša kot pri placebo (27). Pri raziskavah, kjer so poročali o DGF, so ugotovili manjšo incidenco le-te pri prejemnikih baziliksimuma v primerjavi s placebom, tako v kombinaciji z dvotirno (15,0 % proti 23,0 %) kot s trotirno imunosupresijo z MMF (15,2 % proti 23,4 %), vendar razlike niso bile statistično značilne (19, 20). V preživetju presadka ali bolnika po šestih mesecih in po 12 mesecih ni bilo statistično značilnih razlik (19–22, 27).

Čeprav indukcija z baziliksimumom omogoča manjšo incidenco akutne zavrnitve, dolgoročnega vpliva na preživetje presadka v primerjavi s placebom niso potrdili. Pri bolnikih, ki so prejeli dvotirno imunosupresijo je bilo petletno preživetje presadka z baziliksimumom 91 %, s placebom pa 92 %, v drugi

raziskavi pa 85 % proti 86 % (19, 21). Petletno preživetje bolnikov je bilo v prvi od teh dveh raziskav 87 % proti 95 %, v drugi pa 90 % proti 90 % (18). Podobne so bile ugotovitve sedem let po presaditvi in deset let po presaditvi, pri čemer je bil kumulativen odmerek glukokortikoidov po sedmih letih značilno manjši v skupini, ki je prejela indukcijo z baziliksimaom v primerjavi s kontrolno skupino (28, 29). Tudi v incidenci malignomov in smrti zaradi sepse ni bilo statistično značilnih razlik (30).

Metaanalize randomiziranih kontroliranih študij kažejo, da je indukcija z baziliksimaom, glede incidence akutne zavrntve šest mesecev po presaditvi, statistično značilno bolj učinkovita kot aplikacija placeba ali opustitev indukcijske terapije. Na preživetje presadka in bolnika 12 mesecev po presaditvi in kasneje pa nima statistično značilnega vpliva (31–33).

Primerjava baziliksima s poliklonskimi protilimfocitnimi protitelesi pri indukcijskem imunosupresijskem zdravljenju ob presaditvi ledvice

Objavljenih je bilo več prospektivnih raziskav, ki so primerjale učinkovitost baziliksima s konjskimi (ATGAM®) in kunčjimi (Thymoglobulin) poliklonskimi protilimfocitnimi protitelesi (antitimocitni globulini) (23–25, 34–36). Čeprav sta si konjski in kunčji antitimocitni globulin podobna, se je kunčji izkazal za učinkovitejšega, tako da se ga uporablja pogosteje.

V veliki večnacionalni raziskavi, ki je bila opravljena pri bolnikih z velikim tveganjem za akutno zavrntev ali zakasnelo ledvično delovanje, v primarnem sestavljenem končnem izidu (akutna zavrntev, DGF, odpoved presadka ali smrt prejemnika) 12 mesecev po presaditvi ni bilo značilnih razlik med baziliksimaom in Thymoglobulinom. Skupina, ki je prejela Thymoglobulin, je imela manjšo incidenco BPAR in akutnih zavrntev, ki so zahtevale zdravljenje s poliklonskimi protilimfocitnimi protitelesi (8,0 % proti 1,4 %; $p = 0,005$). V incidenci DGF ni bilo značilnih razlik (44,5 % pri baziliksimau in 40,4 % pri Thymoglobulinu). Tudi v preživetju presadka in bolnikov po 12 mesecih niso ugotovili statistično značilnih razlik (24). Finska raziskava, ki je kot primarni končni rezultat opazovala DGF 12 mesecev od presaditve, je pokazala večjo incidenco DGF pri bolnikih, ki so prejeli baziliksima oziroma brez prejete indukcije, kot pri prejemnikih Thymoglobulina. V incidenci akutnih zavrntev med baziliksimaom in Thymoglobulinom statistično značilnih razlik niso ugotovili (34). Lebranchu je pri bolnikih z majhnim imunološkim tveganjem ugotovil podobno 6- in 60-mesečno preživetje presadka po indukciji z baziliksimaom in Thymoglobulinom (86 % proti 86 %) in podobno preživetje bolnikov (94 % proti 94 %) (23, 37).

Primerjava dolgotrajnejših učinkov v randomiziranih kontroliranih raziskavah je pokazala podobno učinkovitost baziliksima in Thymoglobulina ali boljšo učinkovitost Thymoglobulina (37–39). Večja incidenca akutne zavrntve po enem letu v skupini, ki je prejela baziliksima, je vztrajala tudi po petih letih opazovanja. Kumulativna incidenca zavrntve je znašala 30 % pri baziliksimau in 16 % pri Thymoglobulinu ($p < 0,05$) (39). Tudi incidenca sestavljenega končnega izida (akutna zavrntev, nedelovanje presadka ali smrt prejemnika) je bila po petih letih večja v skupini, ki je prejela baziliksima (52 % proti 39 %; $p < 0,05$).

Analiza podatkov iz registra, ki je zajel 19.137 odraslih prejemnikov ledvice, je pokazala manjšo incidenco opazovanega sestavljenega končnega izida (akutna zavrntev, odpoved presadka ali smrt šest mesecev po presaditvi) po indukciji s Thymoglobulinom kot po indukciji z baziliksimaom (neprilagojeno razmerje obetov je znašalo 0,88) (40). Podobno prednost poliklonskih protilimfocitnih protiteles pred baziliksimaom ali presaditvijo brez indukcije, glede zmanjševanja incidence akutne zavrntvene reakcije, je pokazala tudi analiza druge podatkovne baze, ki je zajela 48.948 ljudi s presajeno ledvico. Izboljšanja preživetja presadka ob indukciji s Thymoglobulinom dve leti po presaditvi niso dokazali. Ugotovili so, da se je korist, ki jo je nudil baziliksima za zmanjšanje incidence akutne zavrntve, zvečevala s stopnjo HLA neujemanja med darovalcem in prejemnikom (41).

Zaradi tega pri nas indukcijsko imunosupresijo pri bolnikih z večjim imunološkim tveganjem izvedemo s Thymoglobulinom. Pri bolnikih z manjšim imunološkim tveganjem pa z baziliksimaom. S tem želimo optimizirati indukcijsko imunosupresijo tako, da bolniku zagotavlja čim večjo varnost pred zapleti kot so okužbe in maligne bolezni, hkrati pa omogoča dovolj dobro preprečevanje zavrntev.

Primerjava učinkovitosti baziliksimumaba z alemtuzumabom

V randomizirani raziskavi, na 335 bolnikih, ki je primerjala učinkovitost baziliksimumaba in alemtuzumaba (protitelo usmerjeno proti limfocitnemu antigenu CD52) v kombinaciji s trojno imunosupresijo, je bila incidenca BPAR 24 mesecev po presaditvi večja v skupini, ki je prejela baziliksimumab (21,7 % proti 8,9 %; $p < 0,05$). Statistično značilnih razlik v preživetju presadka in bolnikov med obema skupinama pa ni bilo (42). Skladni s tem so tudi rezultati retrospektivne študije, ki je zajela 439 bolnikov, prav tako prejemnikov preostale trotirne imunosupresije. Eno leto po presaditvi so ugotovili 9,7 % akutnih celičnih zavrnitev pri prejemnikih alemtuzumaba in 29 % pri prejemnikih baziliksimumaba ($p = 0,003$). Pomembnih razlik v incidenci humoralnih zavrnitev ni bilo (43). V retrospektivni raziskavi na 278 bolnikih, ki so poleg alemtuzumaba ali baziliksimumaba prejeli takrolimus in MMF, ne pa glukokortikoidov, ni bilo značilnih razlik v dolgoročnem preživetju presadkov in bolnikov, čeprav je bilo število zgodnjih akutnih zavrnitev (do tri mesece po presaditvi) po indukciji z baziliksimumabom večje kot po aplikaciji alemtuzumaba (11,6 % proti 4,1 %). Ledvično delovanje in incidenca okužb je bila v obeh skupinah podobna. Med belci in Afroameričani v pojavnosti akutne zavrnitvene reakcije, preživetju presadka in preživetju bolnikov skoraj ni bilo razlik (44).

Primerjava baziliksimumaba z daklizumabom

Daklizumab je drugo monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na α verigo IL-2R. Tako kot baziliksimumab je namenjeno za indukcijsko zdravljenje pri presaditvi ledvice z namenom preprečevanja akutne zavrnitvene reakcije. Za razliko od baziliksimumaba, ki je himerno protitelo, je daklizumab humanizirano (slika 10.1). Enako kot baziliksimumab tudi daklizumab, v primerjavi s placebom, statistično značilno zmanjša incidenco akutne zavrnitvene reakcije. Incidenca okužb, malignomov in ostalih neželenih učinkov je podobna kot pri baziliksimumabu (45). Pomembna razlika z baziliksimumabom je v načinu apliciranja zdravila in trajanju farmakodinamskega učinka. Daklizumab se glede na navodila proizvajalca aplicira v odmerku 1 mg/kg telesne teže, in sicer prvič na dan presaditve, za tem pa še štirikrat v dvotedenskih razmakih. S tem dosežemo zasedenost IL-2R za 12 tednov, kar je dlje kot pri baziliksimumabu, kjer aplikacija v dveh odmerkih zagotavlja zasedenost IL-2R v povprečju za štiri do šest tednov. Leta 2010 smo v našem transplantacijskem centru končali z randomizirano raziskavo, ki je primerjala učinkovitost daklizumaba in baziliksimumaba pri preprečevanju akutne celične zavrnitve ob prisotnosti preostale trotirne imunosupresije. Vključenih je bilo 120 bolnikov. Po 12 mesecih je prišlo do prve BPAR pri 10,3 % prejemnikih baziliksimumaba in 9,5 % prejemnikih daklizumaba ($p = 0,85$). Tudi v ostalih opazovanih parametrih (ledvično delovanje, okužbe, preživetje presadka in bolnikov) ni bilo statistično značilnih razlik (46). Na pobudo proizvajalca (Roche) je bil daklizumab leta 2009 umaknjen s tržišča v Evropski uniji zaradi komercialnih razlogov.

Učinkovitosti baziliksimumaba pri sladkorni bolezni tipa 1 in 2

Tudi pri sladkornih bolnikih je bila incidenca BPAR statistično značilno manjša kot pri prejemnikih placeba (28 % proti 50 %; $p < 0,01$). Sestavljeni končni izid (prva akutna zavrnitev, odpoved presadka ali smrt prejemnika) je bil pri prejemnikih baziliksimumaba značilno manjši kot v skupini, ki je prejela placebo (35 % proti 61 %; $p = 0,001$) (47).

LITERATURA

1. Novartis Pharmaceuticals Canada I. Product Monograph: Simulect [internet]. 2014 [citirano 2017 May 21]. Dosegljivo na: https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=simulect_scrip_e.pdf&resTitleId=809
2. Europa S-EMA. Novartis. Annex I Summary of Product Characteristics [internet]. 2008 [citirano 2017 May 21]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000207/WC500053543.pdf
3. Ramirez C, Bozdin F, Maley D. Optimizing use of basiliximab in liver transplantation. *Transpl Res Risk Manag*. 2010; 2: 1-10.
4. Martin S, Kato T, Farr M, et al. Similar survival in patients following heart transplantation receiving induction therapy using daclizumab vs. basiliximab. *Circ J*. 2015; 79 (2): 368-74.
5. Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci Trends*. 2011; 5 (2): 57-60.
6. Massenkeil G, Rackwitz S, Genvresse I, et al. Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30 (12): 899-903.
7. Salis P, Caccamo C, Verzaro R, et al. The role of basiliximab in the evolving renal transplantation immunosuppression protocol. *Biol Targets Ther*. 2008; 2 (2): 175-88.
8. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49 (8): 493-507.
9. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies what cardiologists need to know. *Circulation*. 2013; 127: 2222-30.
10. Van Gelder T, Warlé M, Ter Meulen RG. Anti-interleukin-2 receptor antibodies in transplantation: what is the basis for choice? *Drugs*. 2004; 64 (16): 1737-41.
11. Smith SL. Immunosuppressive therapies in organ transplantation: IL-2 receptor antagonists. *Medscape* [internet]. 2002 [citirano 2017 Maj 2]. Dosegljivo na: http://www.medscape.com/viewarticle/437182_9
12. Haba T, Uchida K, Katayama A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: a comparison between Japanese and non-Japanese patients. *Transplant Proc*. 2001; 33 (7-8): 3174-5.
13. Kovarik JM, Offner G, Broyer M, et al. A rational dosing algorithm for basiliximab (Simulect) in pediatric renal transplantation based on pharmacokinetic-dynamic evaluations. *Transplantation*. 2002; 74 (7): 966-71.
14. Strehlau J, Pape L, Offner G, et al. Interleukin-2 receptor antibody- induced alterations of cyclosporin dose requirements in paediatric transplant recipients. *Lancet*. 2000; 356 (9238): 1327-8.
15. Kovarik JM, Pescovitz MD, Sollinger HW, et al. Differential influence of azathioprine and mycophenolate mofetil on the disposition of basiliximab in renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2001; 15 (2): 123-30.
16. Tabrizi MA., Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006; 11 (1): 81-8.
17. Sasaki H, Chikaraishi T, Furuhashi S, et al. Anaphylactic reaction after initial exposure of basiliximab: case reports. *Transplant Proc*. 2007; 39 (10): 3457-9.
18. Novartis. Simulect prescribing information [internet]. 2005 [citirano 2017 Maj 21]. Dosegljivo na: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/simulect.pdf>.
19. Kahan BD, Rajagopalan P, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody: United States simulect renal study group. *Transplantation*. 1999; 67 (2): 276-84.
20. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation*. 2003; 75 (1): 37-43.
21. Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet*. 1997; 350 (9086): 1193-8.
22. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2001; 72 (7): 1261-7.
23. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant*. 2002; 2 (1): 48-56.
24. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355 (19): 1967-77.

25. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, et al. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2001; 72 (12): 1915–9.
26. Okechukwu C, Meier-Kriesche H, Armstrong D, et al. Removal of basiliximab by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 (1): E11.
27. Parrott NR, Hammad AQ, Watson CJ, et al. Multicenter, randomized study of the effectiveness of basiliximab in avoiding addition of steroids to cyclosporine a monotherapy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005; 79 (3): 344–8.
28. Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM, et al. Basiliximab induction therapy for live donor kidney transplantation: a long-term follow-up of prospective randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol*. 2008; 12 (5): 376–81.
29. Koch M, Becker T, Lueck R, et al. Basiliximab induction therapy in kidney transplantation: benefits for long term allograft function after 10 years? *Biologics*. 2009; 3: 51–6.
30. Jorge S, Guerra J, Silva S, et al. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation: does basiliximab make the difference? *Transplant Proc*. 2008; 40 (3): 693–6.
31. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, et al. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003; 326 (7393): 1–5.
32. Keown PA, Balshaw R, Khorasheh S, et al. Meta-analysis of basiliximab for immunoprophylaxis in renal transplantation. *BioDrugs*. 2003; 17 (4): 271–9.
33. Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004; 77 (2): 166–76.
34. Kyllönen LE, Eklund BH, Pesonen EJ, et al. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety. *Transplantation*. 2007; 84 (1): 75–82.
35. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2004; 78 (4): 584–90.
36. Tullius SG, Pratschke J, Strobelt V, et al. ATG versus basiliximab induction therapy in renal allograft recipients receiving a dual immunosuppressive regimen: one-year results. *Transplant Proc*. 2003; 35 (6): 2100–1.
37. Al Najjar A, Etienne I, Le Pogamp P, et al. Long-term results of monoclonal anti-IL2-receptor antibody versus polyclonal antilymphocyte antibodies as induction therapy in renal ransplantation. *Transplant Proc*. 2006; 38 (7): 2298–9.
38. Chen G, Gu J, Qiu J, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transpl*. 2013; 11 (4): 310–4.
39. Brennan DC, Schnitzler M. 5 year outcomes in a randomized trial comparing rabbit antithymocyte globulin and basiliximab in kidney transplant recipients: linking clinical trial data with registry data. *Transplantation*. 2008; 86 (25): 278–9.
40. Willoughby L, Schnitzler M, Brennan DC, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation*. 2009; 87 (10): 1520–9.
41. Patlolla V, Zhong X, Reed GW, et al. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7 (7): 1832–41.
42. Woodle S, Hanaway M, Mulgaonkar S, et al. Continuing 24 month results of a multicenter, randomized trial comparing three induction agents (alemtuzumab, thymoglobulin and basiliximab) with tacrolimus, mycophenolate mofetil and a rapid steroid withdrawal in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 86 (S2): 282.
43. Gurk-Turner C, Baig M, Munivenkatappa RB, et al. Superior renal allograft survival and decreased rejection with alemtuzumab induction compared to rabbit anti-thymocyte globulin or basiliximab. *Am J Transplant*. 2009; 9 (S2): 675.
44. Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction - long-term results. *Am J Transplant*. 2005; 5 (10): 2539–48.
45. Maes BD, Vanrenterghem YF. Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (12): 2824–6.
46. Grego K, Arnol M, Bren AF, et al. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal graft recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39 (8): 3093–7.
47. Thistlethwaite JR, Nashan B, Hall M, et al. Reduced acute rejection and superior 1-year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus: the global simulect study group. *Transplantation*. 2000; 70 (5): 784–90.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

APC – antigen predstavıtvne celıce

AUC – površina pod koncentracijsko krıvujo (angl. *area under the curve*)

BPAR – z biopsijo dokazana akutna zavrnıtvna reakcija (angl. *biopsy proven acute rejection*)

CD – angl. *cluster of differentiation*

C_{\max} – maksimalna koncentracija

DGF – zakasnelo delovanje presajene ledvice (angl. *delayed graft function*)

HLA – humani levkocitni antigen

Jak – angl. *Janus kinaze*

MMF – mofetil mikofenolat

STAT6a/b – angl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 6a/b*

$t_{1/2}$ – razpolovni čas izločanja

V_d – volumen porazdelitve